



(10) **DE 11 2011 100 657 T5** 2013.02.28

(12)

Veröffentlichung

der internationalen Anmeldung mit der
(87) Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2011/106548**
in deutscher Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2 IntPatÜG)
(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2011 100 657.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2011/026106**
(86) PCT-Anmeldetag: **24.02.2011**
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **01.09.2011**
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung
in deutscher Übersetzung: **28.02.2013**

(51) Int Cl.: **C08G 73/02** (2012.01)
C08L 79/02 (2012.01)
A61P 3/06 (2012.01)
A61P 3/10 (2012.01)
A61K 31/13 (2012.01)

(30) Unionspriorität:

61/307,820	24.02.2010	US
61/307,822	24.02.2010	US
61/373,682	13.08.2010	US

(71) Anmelder:

Relypsa, Inc., Santa Clara, Calif., US

(74) Vertreter:

Eisenführ, Speiser & Partner, 28217, Bremen, DE

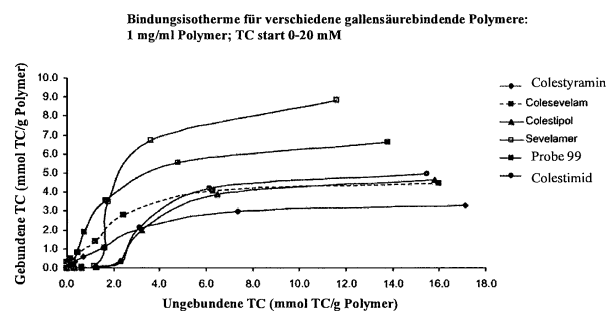
(72) Erfinder:

**Eric, Connor, 94560, Los Gatos, US; Biyani,
Kalpesh, 94022, California, 285 Vernal Court, US;
Hecker, Scott, 92014, California, Del Mar, US;**

**Inez, Lees, 94041, California, Mountain View, US;
Mansky, Paul, San Francisco, California 94114,
US; Mu, YongQi, 94022, California, Los Altos, US;
Salaymeh, Felah, 94086, California, Sunnyvale,
US; Zhang, Hongmin, 94536, California, Fremont,
US; Bergbreiter, David, 77845, Texas, College
Station, US; Quaker, Grace, 94103, California,
San Francisco, US; James Cope, Michael, 94702,
California, Berkeley, US; GOKA, Elizabeth, San
Jose, California 95117-2975, US; Lee, Angela T.,
San Jose, California 95129, US; Deidre, Madsen,
94086, California, Sunnyvale, US; Shao, Jun,
94538, California, Fremont, US; Xinnan, Xhang,
4105, California, Campbell, US**

(54) Bezeichnung: **AMIN-POLYMERE ZUR VERWENDUNG ALS GALLENSÄURESEQUESTRIERMITTEL**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung stellt vernetzte Amin-Polymere bereit, die zur Bindung und Entfernung von Gallensalzen aus dem Gastrointestinaltrakt wirksam sind. Diese gallensäurebindenden Polymere oder pharmazeutischen Zusammensetzungen davon können Probanden zur Behandlung verschiedener Krankheiten, einschließlich der Hypercholesterämie, dem Diabetes, dem Pruritus, dem Reizdarmsyndrom mit Durchfall (IBS-D), der idiopathischen Gallensäure-Malabsorption und dergleichen, verabreicht werden.



Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Polymere, die zur Bindung von Gallensäuren im Gastrointestinaltrakt eines Patienten, der der Entfernung von Gallensäure bedarf, brauchbar sind. Diese Polymere und pharmazeutische Zusammensetzungen davon sind zur Senkung des Cholesterins, insbesondere Lipoproteine nicht hoher Dichte (Nicht-HDL), oder genauer gesagt, Lipoprotein niedriger Dichte (LDL)-Cholesterin, bei Patienten, die dessen bedürfen, brauchbar.

ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK

[0002] Cholesterin wird vom Körper als eine strukturelle Komponente von Zellmembranen verwendet. Darüber hinaus ist es ein grundlegender Baustein für die Produktion vieler Hormone, adrenaler Steroide, Vitamin D und Gallensäuren. Erhöhte Spiegel des Cholesterins, das in Teilchen von Lipoprotein niedriger Dichte-Cholesterin (LDL-C) getragen wird, oder weniger spezifisch, des Cholesterins, das nicht in Teilchen von Lipoprotein hoher Dichte-Cholesterin (nicht HDL-C) getragen wird, sind mit einem erhöhten Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden. Ein direkter Zusammenhang zwischen hohem Blutcholesterin und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) wurde sowohl für Nicht-Statin- als auch Statin-Studien bestätigt, in Übereinstimmung mit einer direkten Beziehung zwischen LDL-C-Senkung und CVD-Rückgang. Diese Studien sowie viele andere führten zu Empfehlungen der Gesundheitsbehörden zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinspiegel.

[0003] Gallensäuren sind amphipathische Detergenzien mit micellenbildenden Eigenschaften, die in der Leber aus Cholesterin synthetisiert werden und Lipide löslich machen, um deren Aufnahme aus dem Gastrointestinal-Lumen zu unterstützen. Typische Gallensäuren, die im Menschen vorkommen, schließen unkonjugierte Gallensäuren (beispielsweise Cholsäure, Chenodeoxycholsäure, Deoxycholsäure, Lithocholsäure) und konjugierte Gallensäuren (z. B. Taurocholsäure, Glycocholsäure, Glycochenodeoxycholsäure, Taurochenodeoxycholsäure, Glycodeoxycholsäure, Taurodeoxycholsäure, Glycolithocholsäure und Tauroolithocholsäure). Nach einer Mahlzeit werden Gallensäuren durch die Gallenblase freigegeben. Bei dem pH-Wert des Ileums sind die Gallensäuren überwiegend deprotoniert und liegen in ihrer Salzform vor. Die Mehrheit der Gallensäuren wird resorbiert, in erster Linie durch aktiven Transport im distalen Ileum, wobei die Eliminierung im Stuhl der Hauptweg der Cholesterinausscheidung ist.

[0004] Ein Gallensäuresequestriermittel kann Gallensäuren binden, um die Resorption der Gallensäuren zu verhindern und zu vermehrter Ausscheidung der Gallensäuren im Stuhl zu führen. Das Sequestriermittel reduziert die Menge an Gallensäuren, die durch den Darm absorbiert und anschließend zur Leber transportiert werden. Um diese Störung im enterohepatischen Kreislauf und die damit einhergehende Reduzierung des endogenen Gallensäurepools auszugleichen, wird die hepatische Cholesterin-7-alpha-Hydroxylase hochreguliert. Dies führt zu zusätzlicher Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren, wodurch der Gallensäurepool wieder hergestellt wird. Die Hochregulierung der Cholesterinumwandlung in Gallensäuren beinhaltet auch eine Signalkaskade, die zur Hochregulierung der LDL-Rezeptoren der Leber und damit einhergehender Verringerung der Serum-LDL-Cholesterinspiegel, unter anderen Wirkungen, führt.

[0005] Bestehende Gallensäuresequestriermittel senken die Serum-LDL-Cholesterinkonzentration nicht in ausreichender Menge, ohne dass der Patient entweder große Mengen des Sequestriermittels oder ein anderes Medikament, das mit dem Sequestriermittel kombiniert wird (z. B. Statine) einnimmt. Diese verringern die Compliance der Patienten und die Verträglichkeit. Daher werden Gallensäuresequestriermittel, die Gallensalze aus dem Gastrointestinaltrakt wirksamer mit gleichen oder niedrigeren Dosen entfernen können, benötigt.

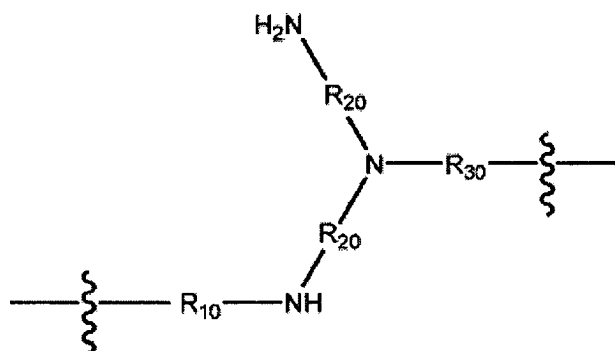
KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0006] Die vorliegende Erfindung stellt ein Amin-Polymer bereit, das zur Bindung und Entfernung von Gallensalzen aus dem Gastrointestinaltrakt wirksam ist.

[0007] Ein Aspekt der Erfindung ist ein Amin-Polymer, das Wiederholungseinheiten umfasst, die aus der Polymerisation eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen abgeleitet ist, wobei das Molverhältnis des Amin-Monomers zu dem vernetzenden Monomer im Bereich von 1:3 bis etwa 1:1,1 liegt und das Amin-

Polymer eine Bindungsaffinität für Gallensäuren von mindestens 0,46 mmol/g, gemessen mit einem In-vitro-Assay A, aufweist.

[0008] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers umfasst, wobei Einheiten des Polymers die Struktur der Formel 1 aufweisen



(1)

wobei R_{10} aus dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{16} -Alkylen, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH_2^+)-NH-$ ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind; R_{30} aus dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklischen funktionelle Gruppe ersetzt sind; R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; und mindestens einer von R_{10} oder R_{30} eine hydrophobe Gruppe mit einem berechneten $\log P(cLog P)$ größer als 4 ist.

[0009] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers umfasst, wobei Einheiten des Polymers die allgemeine Struktur der Formel 1 aufweisen, wobei R_{10} von dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{16} -Alkylen, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH_2^+)-NH-$ ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind; R_{30} von dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_6 -Alkylen ist; R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe mit einer Amid-funktionellen Gruppe ersetzt sind; und R_{10} eine hydrophobe Gruppe mit einem berechneten $\log P(cLog P)$ größer als 4 ist.

[0010] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers umfasst, wobei Einheiten des Polymers die allgemeine Struktur der Formel 1 aufweisen, wobei R_{10} von dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; R_{30} von dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe mit einer funktionellen Amid-Gruppe ersetzt sind.

[0011] Ein weiterer Aspekt des weiteren Aspekts ist ein Amin-Polymer, das das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers umfasst, wobei Einheiten des Polymers die allgemeine Struktur der Formel 1 aufweisen, wobei R_{10} von dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen

der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind; R_{30} von dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_8 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_8 - bis C_{16} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind.

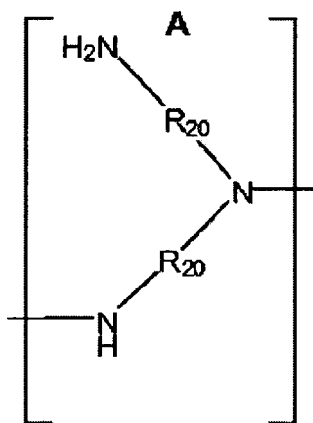
[0012] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Amin-Polymer, das das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen umfasst, wobei das Polymer in Wasser unlöslich ist, mindestens einige der sekundären Stickstoffatome des Amins Teil eines vernetzten Polymernetzwerks sind und das vernetzende Monomer eine hydrophobe Gruppe mit einem berechneten $P(cLogP)$ von größer als 4 ist; und das vernetzende Monomer eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, eine Carbonylgruppe, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind.

[0013] Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Amin-Polymer, das das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen umfasst, wobei das Polymer in Wasser unlöslich ist, mindestens einige der sekundären Stickstoffatome des Amins Teil eines vernetzten Polymernetzwerks sind und das Amin-Monomer mindestens ein Segment aufweist, das ein C_8 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen ist oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, und das Segment einen berechneten $\log P(cLog P)$ größer als 4 aufweist; und das vernetzende Monomer eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind.

[0014] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das Wiederholungseinheiten umfasst, die von der Polymerisation eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen abgeleitet sind, wobei das Molverhältnis des Amin-Monomers zu dem vernetzenden Monomer im Bereich von 1:3 bis etwa 1:1 liegt, und wobei: das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet; und das Polymer Gallensäuren mit einer In-vitro-Kapazität von mehr als etwa 3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet.

[0015] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das Einheiten des Polymers mit Knoten positiver Ladung, die durch aliphatische Segmente getrennt sind, umfasst, wobei die Knoten positiver Ladung eine Ladungsdichte von mindestens 19,0 mÄq/g und ein Molekulargewicht von mindestens 200,0 g/mol aufweisen, und mindestens ein aliphatisches Segment ist mit jedem Knoten positiver Ladung verbunden, wobei das mindestens eine aliphatische Segment einen berechneten $\log P(cLog P)$ größer als 4 aufweist und wobei jeder der Knoten positiver Ladung kein aliphatisches Segment, das einen berechneten $\log P(cLog P)$ größer als 4 aufweist, enthält.

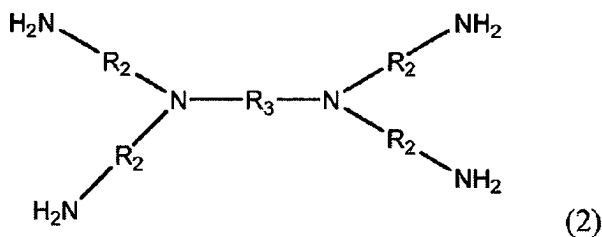
[0016] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das Einheiten des Polymers mit Knoten positiver Ladung, die durch aliphatische Segmente getrennt sind, umfasst, wobei die Knoten positiver Ladung eine Ladungsdichte größer als 17,3 mÄq/g und die Struktur der Formel A aufweisen



wobei R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_3 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_3 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; und wobei mindestens ein aliphatisches Segment mit jedem Knoten positiver Ladung verbunden ist, wobei jedes aliphatische Segment einen berechneten $\log P(c\log P)$ größer als 4 aufweist.

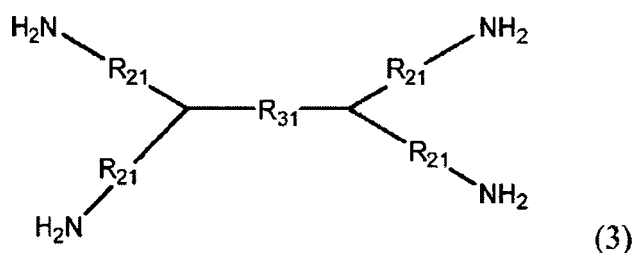
[0017] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das Einheiten des Polymers mit der Struktur der Formel 1 umfasst, wobei R_{10} C_2 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH_2^+)-NH-$, Dimethylbiphenyl ist, oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, ein Cycloalkyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind; R_{30} C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; wobei das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet; und wobei das Polymer Gallensäuren mit einer In-vitro-Kapazität von mehr als etwa 3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet.

[0018] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das Wiederholungseinheiten, die von der Polymerisation eines Amin-Monomers und eines vernetzenden Monomers abgeleitet sind, umfasst, wobei das Amin-Monomer ein Amin der Formel 2 mit der folgenden Struktur ist:



wobei R_2 jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch mindestens eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, und R_3 C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist, oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ oder eine Kombination davon ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, R_1 C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_5 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind.

[0019] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das von der Polymerisation eines Amin-Monomers und eines vernetzenden Monomers abgeleitet ist, wobei das Amin-Monomer ein Amin der Formel 3 mit der folgenden Struktur ist:



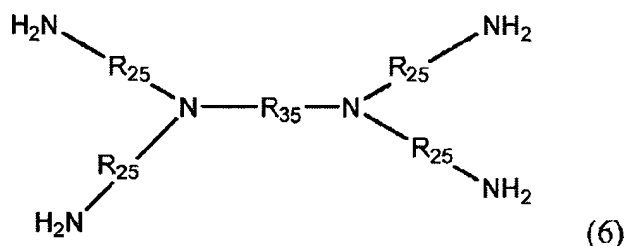
wobei R_{21} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch mindestens ein Schwefelatom ersetzt sind, und R_{31} C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Di-formylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ oder eine Kombination davon ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_2 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, Dimethylbiphenyl ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe mit Hydroxy substituiert sind.

[0020] Ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das Wiederholungseinheiten, die von der Polymerisation eines Amin-Monomers der Formel 2 und eines vernetzenden Monomers abgeleitet sind, umfasst, wobei R_2 jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_3 C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Di-formylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und ein Teil der Stickstoffatome des Amin-Polymers mit einem Liganden ausgewählt aus Aminoalkyl, Aryl, Arylalkyl, Oxoalkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl) alkyl, Guanidino, Heterocyclo, Heterocycloalkyl, (Trialkylammonio)alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-3-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-4-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo-m-aryl C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(alkylthio)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(aryl)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-carboxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-guanidino-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-(m-1)-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-mercapto-1-oxo C_m alkyl, m-(Alkyl-amino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Alkylheterocyclo) C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1-oxo C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1,m-dioxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, (m-1)-Amino-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, m-(Arylalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(Alkylthio) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino-x-oxo C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Carboxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Heterocycloalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-((x-1)-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Mercapto C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Trialkylammonio C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, m-(x-(2-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(3-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(4-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, einem Liganden der Formel 4

*- R_{46} - R_{47} - R_{48} (4)

oder einer Kombination davon substituiert ist, wobei R_{46} C_6 - bis C_{16} -Alkylen ist, R_{47} 1,y-Bis(1-methylpiperidin-4-yl) C_y alkylen ist, R_{48} C_6 - bis C_{16} -Alkyl ist, m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist, x eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist, y eine ganze Zahl von 1 bis 14 ist und z eine ganze Zahl von 1 bis 16 ist.

[0021] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Amin der Formel 6 mit der folgenden Struktur:



wobei R_{25} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch mindestens eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, und R_{35} C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_8 - bis C_{16} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind.

[0022] Noch ein weiterer Aspekt ist ein Amin-Polymer, das als Gallensäuresequestrieremittel brauchbar ist, wobei in einer Pufferlösung bei 37°C, die weniger als 2,6 mM Taurocholsäure enthält, das Amin-Polymer mehr der Säure als Sevelamer bindet und in einer Pufferlösung bei 37°C, die mehr als 5,0 mM Taurocholsäure enthält, das Amin-Polymer mehr Gallensäure als Colesevelam bindet.

[0023] Weitere Aufgaben und Merkmale werden nachfolgend teils offensichtlich und teils näher ausgeführt.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0024] [Fig. 1A](#) ist eine grafische Darstellung der Konzentration der ungebundenen Taurocholsäure gegen die Konzentration der gebundenen Taurocholsäure für verschiedene Gallensäurebindemittel bei Taurocholsäurekonzentrationen bis zu 20 mM.

[0025] [Fig. 1B](#) ist die gleiche grafische Darstellung wie [Fig. 1A](#) bei Taurocholsäurekonzentrationen bis zu 5 mM.

[0026] [Fig. 2A](#) ist eine grafische Darstellung der Konzentration der ungebundenen Glycodeoxycholsäure gegen die Konzentration der gebundenen Taurocholsäure für verschiedene Gallensäurebindemittel bei Glycodeoxycholsäurekonzentrationen bis zu 20 mM.

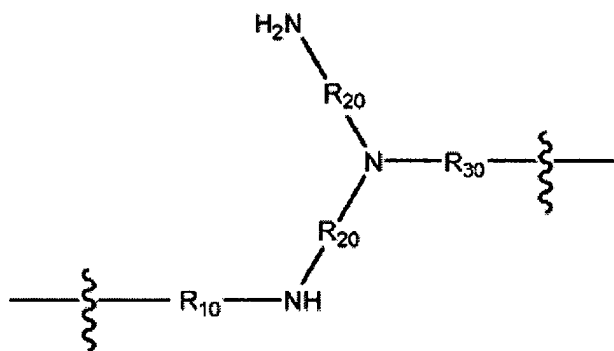
[0027] [Fig. 2B](#) ist die gleiche grafische Darstellung wie [Fig. 2A](#) bei Glycodeoxycholsäurekonzentrationen bis zu 5 mM.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0028] Die vorliegende Erfindung ist ein Amin-Polymer, das für die Bindung von Gallensalze brauchbar ist, pharmazeutische Zusammensetzungen, die das Amin-Polymer umfassen und Verfahren zur Behandlung von Hypercholesterinämie, Diabetes oder anderen Krankheiten, die von Gallensäuresequestrierung im Gastrointestinaltrakt und/oder erhöhter Ausscheidung von Gallensäuren und/oder Gallensäuremetaboliten im Stuhl profitieren könnten, in dem das Amin-Polymer einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, verabreicht wird. Das Amin-Polymer zeigt eine erhöhte Affinität und/oder Kapazität zur Bindung von Gallensäuren und/oder ihrer Retention verglichen mit gewerblichen Gallensäuresequestrieremitteln. Die Polymere weisen eine Kombination von Wasserstoffbrückenbindungen und elektrostatischen Eigenschaften, geladenen Stickstoffatomen, Hydrophobie und/oder Polymerarchitektur auf, um eine solche erhöhte Affinität und/oder Kapazität für Gallensalze bereitzustellen. Die Begriffe „Gallensäure“ und „Gallensalz“ werden hier synonym verwendet, und Fachleuten auf dem Gebiet verstehen, dass eine Gallensäure im Gastrointestinaltrakt in der Salzform und in geringerem Maße in der protonierten Form vorliegt.

[0029] Das Amin-Polymer kann Wiederholungseinheiten umfassen, die aus der Polymerisation eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen abgeleitet sind, wobei das Molverhältnis des Amin-Monomers zu dem vernetzenden Monomer im Bereich von 1:3 bis etwa 1:1,1 liegt und das Amin-Polymer eine Bindungsaffinität für Gallensäuren von mindestens 0,46 mmol/g, gemessen mit einem In-vitro-Assay A, aufweist.

[0030] Ferner kann das Amin-Polymer das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers umfassen, wobei Einheiten des Polymers die Struktur der Formel 1 aufweisen



(1)

wobei R_{10} aus dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{16} -Alkylen, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH_2)-NH-$ ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind; R_{30} aus dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklischen funktionelle Gruppe ersetzt sind; R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; und mindestens einer von R_{10} oder R_{30} eine hydrophobe Gruppe mit einem berechneten $\log P(cLog P)$ größer als 4 ist.

[0031] Das Amin-Polymer kann auch das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers umfassen, wobei Einheiten des Polymers die allgemeine Struktur der Formel 1 haben, wobei R_{10} aus dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{16} -Alkylen, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH_2^+)-NH-$ ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind; R_{30} aus dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_6 -Alkylen ist; R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_{10} eine hydrophobe Gruppe mit einem berechneten $\log P(cLog P)$ größer als 4 ist.

[0032] Darüber hinaus kann das Amin-Polymer das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers umfassen, wobei Einheiten des Polymers die allgemeine Struktur der Formel 1 haben, wobei R_{10} aus dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_8 - bis C_{16} -Alkylen, ist oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; R_{30} aus dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind.

[0033] Das Amin-Polymer kann auch das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers umfassen, wobei Einheiten des Polymers die allgemeine Struktur der Formel 1 haben, wobei R_{10} aus dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind; R_{30} aus dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_8 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_8 - bis C_{16} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind.

[0034] Die hier beschriebenen Amin-Polymere können eine Bindungsaffinität für Gallensäuren von mindestens 0,46 mmol/g, gemessen in vitro mit einem In vitro-Assay A, aufweisen. Die hier beschriebenen Amin-Polymere können auch ein molares Verhältnis des Amin-Monomers zu dem vernetzenden Monomer im Bereich von 1:3 bis etwa 1:1,1 aufweisen. Bei Amin-Polymeren mit einer Struktur der Formel 1 können die primären und sekundären Aminatome ein berechnetes Verhältnis von 1:1 bis etwa 1:5 aufweisen.

[0035] Das Amin-Polymer kann auch das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen umfassen, wobei das Polymer in Wasser unlöslich ist, mindestens einige der sekundären Stickstoffatome des Amins Teil eines vernetzten Polymernetzwerks sind und das vernetzende Monomer eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_8 - bis C_{50} -Alkylen ist oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind und der berechnete $\log P(c\log P)$ des vernetzenden Monomers größer als 4 ist.

[0036] Das Amin-Polymer kann auch das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen umfassen, wobei das Polymer in Wasser unlöslich ist, zumindest einige der sekundären Stickstoffatome des Amins Teil eines vernetzten Polymernetzwerks sind und das Amin-Monomer mindestens ein Segment aufweist, das ein C_8 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen ist oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, und der berechnete $\log P(c\log P)$ des mindestens einen Segments des Amin-Monomers größer als 4 ist; und das vernetzende Monomer eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind.

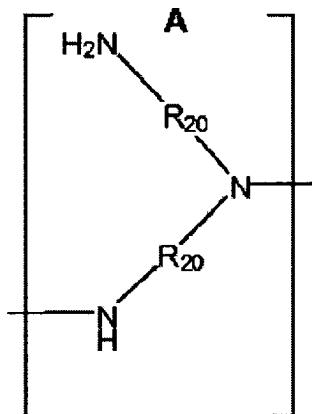
[0037] Ferner kann das Amin-Polymer Wiederholungseinheiten umfassen, die von der Polymerisation eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen abgeleitet sind, wobei das Molverhältnis des Amin-Monomers zu dem vernetzenden Monomer im Bereich von 1:3 bis etwa 1:1,1 liegt, und wobei: das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet; und das Polymer Gallensäuren mit einer In-vitro-Kapazität von mehr als etwa 3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet.

[0038] Das Amin-Polymer kann Einheiten des Polymers mit der Struktur der Formel 1 umfassen, wobei R_{10} C_2 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH_2^+)-NH-$, Dimethylbiphenyl ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind; R_{30} C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, wobei das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet; und das Polymer Gallensäuren mit einer In-vitro-Kapazität größer als etwa 3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet. In einigen Fällen umfasst das Amin-Polymer das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers und R_{10} ist von dem vernetzenden Monomer abgeleitet und R_{30} ist von dem Amin-Monomer abgeleitet. In einigen Fällen bindet das Amin-Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,2 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B.

[0039] Einige der Amin-Polymere mit Einheiten des Polymers der Formel 1 können ein R_{30} aus Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Decylen, Undecylen, Dodecylen, 3,3'-(1H-limidazol-3-ium-1,3-diyl)dipropyl, 1,4-Phenylendimethyl, 1,6-Dioxohexan-1,6-diyl oder 2,6-Diformylpyridin aufweisen. Weiterhin ist in einigen Amin-Polymeren mit Einheiten des Polymers der Formel 1 R_{30} C_3 - bis C_{12} -Alkylen; insbesondere ist R_{30} Butylen; R_{30} kann auch Decylen oder Dodecylen sein. Weiterhin kann für Amin-Polymere mit Einheiten des Polymers der Formel 1 R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen sein; R_{20} kann jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_4 -Alkylen sein; insbesondere kann R_{20} jeweils Propylen sein.

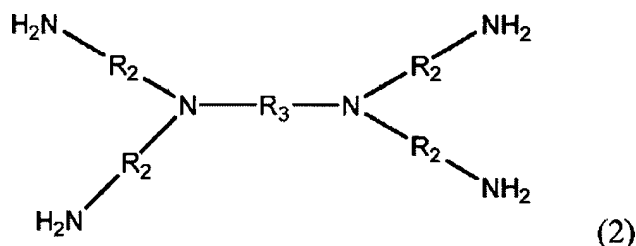
[0040] Ferner umfasst das Amin-Polymer Einheiten des Polymers mit Knoten positiver Ladung, die durch aliphatische Segmente getrennt sind. Die Knoten positiver Ladung weisen eine Ladungsdichte von mindestens 19,0 mÄq/g und ein Molekulargewicht von mindestens 200,0 g/mol auf, und mindestens ein aliphatisches Segment ist mit jedem Knoten positiver Ladung verbunden, wobei das mindestens eine aliphatische Segment einen berechneten $\log P(c\log P)$ größer als 4 aufweist und wobei jeder der Knoten positiver Ladung kein aliphatisches Segment, das einen berechneten $\log P(c\log P)$ größer als 4 aufweist, enthält.

[0041] In einigen Fällen umfasst das Amin-Polymer Einheiten des Polymers mit Knoten positiver Ladung, die durch aliphatische Segmente getrennt sind, wobei die Knoten positiver Ladung eine Ladungsdichte größer als 17,3 mÄq/g und die Struktur der Formel A aufweisen



wobei R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_3 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_3 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; und wobei mindestens ein aliphatisches Segment mit jedem Knoten positiver Ladung verbunden ist, wobei jedes aliphatische Segment einen berechneten $\log P(c\log P)$ größer als 4 aufweist. Die aliphatischen Segmente, die die Knoten positiver Ladung trennen, können ein C_8 - C_{16} -Alkylen sein oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind. Bei einigen dieser Polymere bindet das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B; und das Polymer bindet Gallensäuren mit einer In-vitro-Kapazität von größer als etwa 3 mmol/g Polymer, gemessen mit dem Assay B. In einigen Fällen bindet das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,2 mmol/g Polymer, gemessen mit dem Assay B. Ferner enthalten in einigen der Polymere jeder der Knoten positiver Ladung kein aliphatisches Segment mit einem berechneten $\log P(c\log P)$ größer als 4.

[0042] Ein Amin-Polymer kann auch Wiederholungseinheiten umfassen, die von der Polymerisation eines Amin-Monomers und eines vernetzenden Monomers abgeleitet sind, wobei das Amin-Monomer ein Amin der Formel 2 mit der folgenden Struktur ist:



wobei R_2 jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch mindestens eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, und R_3 C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist, oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ oder eine Kombination davon ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, R_1 C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_5 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -

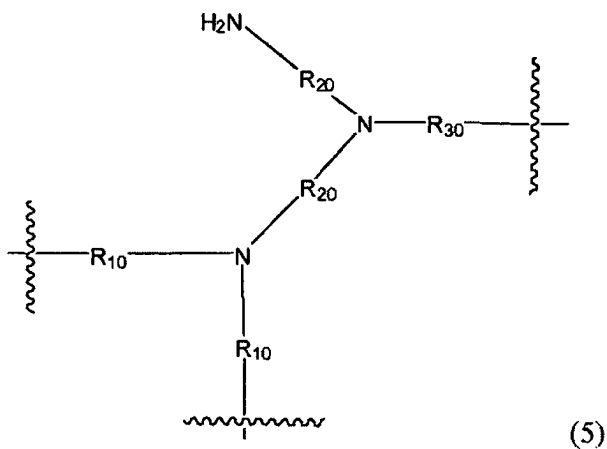
Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind. In einigen Fällen ist R₁ C₈- bis C₁₆-Alkylen oder C₅- bis C₅₀-Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind.

[0043] Einige der hier beschriebenen Amin-Polymere sind von einem Amin-Monomer abgeleitet, das ein Amin der Formel 2 ist, wobei R₂ jeweils unabhängig voneinander C₂- bis C₈-Alkyl ist oder C₂- bis C₈-Alkyl, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, und R₃ C₂- bis C₁₂-Alkyl, Aryl, Diformylheterocyclo ist oder C₂- bis C₈-Alkyl, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind. In einigen Fällen ist das vernetzende Monomer, das zur Ableitung der Polymere verwendet wird, Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel X-R₁-X oder eine Kombination davon, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, R₁ C₈- bis C₁₆-Alkyl, Dimethylbiphenyl ist oder C₂- bis C₅₀-Alkyl, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch eine Phenyl-, Piperidinium- oder Imidazolium-funktionelle Gruppe ersetzt sind. In einigen Fällen ist R₁ C₈- bis C₁₆-Alkyl, Dimethylbiphenyl oder C₂- bis C₅₀-Alkyl, wobei eine oder zwei der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch eine oder zwei Phenyl-, Piperidinium- oder Imidazolium-funktionelle Gruppen ersetzt sind.

[0044] Andere der hier beschriebenen Amin-Polymere sind aus der Polymerisation eines Amins der Formel 2 abgeleitet, wobei R_2 jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkyl ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, und R_3 C_8 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_8 - bis C_{16} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und ein vernetzendes Monomer, das eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, R_1 C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind.

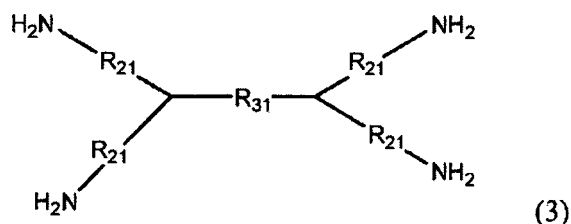
[0045] Die Amin-Polymere, die von einem Amin-Monomer der Formel 2 abgeleitet sind, können ein R₃ aus Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Decylen, Undecylen, Dodecylen, 3,3'-(1H-Imidazol-3-ium-1,3-diyl)dipropyl, 1,4-Phenylendimethyl, 1,6-Dioxohexan-1,6-diyl oder 2,6-Diformylpyridin aufweisen. Weiterhin ist in einigen Amin-Polymeren, die von einem Amin-Monomer der Formel 2 abgeleitet sind, R₃ C₃- bis C₁₂-Alkylen; insbesondere ist R₃ Butylen; R₃ kann auch Decylen oder Dodecylen sein. Ferner kann für Amin-Polymere, die von einem Amin-Monomer der Formel 2 abgeleitet sind, R₂ jeweils unabhängig voneinander C₂- bis C₆-Alkylen sein; R₂ kann jeweils unabhängig voneinander C₂- bis C₄-Alkylen sein; insbesondere, R₂ kann jeweils Propylen sein.

[0046] In einigen Ausführungsformen kann das Amin-Polymer die allgemeine Struktur der Formel 5 aufweisen:



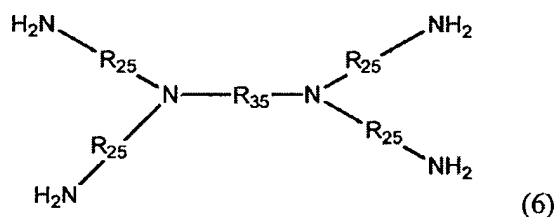
wobei R_{10} , R_{20} und R_{30} wie oben in Verbindung mit Formel 1 definiert sind. Formel 5 stellt eine Vernetzung dar, die sich innerhalb des Polymernetzwerks bilden könnte. In einigen Fällen kann die Vernetzung in Formel 5 als ein tetrasubstituierter Stickstoff (quaternisiert) dargestellt werden, um eine Formel, die $N(R_{20})(R_{10})_3$ erhält, zu erzeugen, oder die Vernetzung kann in Formel 1 als $N(R_{20})(R_{10})(R_{10})$ dargestellt werden.

[0047] Darüber hinaus kann das Amin-Polymer von der Polymerisation eines Amin-Monomers und eines vernetzenden Monomers abgeleitet sein, wobei das Amin-Monomer ein Amin der Formel 3 mit der folgenden Struktur ist:



wobei R_{21} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 ist, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch mindestens ein Schwefelatom ersetzt sind, und R_{31} C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ oder eine Kombination davon ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_2 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, Dimethylbiphenyl ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe mit Hydroxy substituiert sind. In einigen Fällen ist R_{21} jeweils m -Sulfido C_m alkyl, m ist eine ganze Zahl von 1 bis 6 und R_{31} ist C_3 - bis C_8 -Alkylen. In einigen Amin-Polymeren, die von einem Amin-Monomer der Formel 3 abgeleitet sind, ist R_{31} C_3 bis C_{12} -Alkylen; insbesondere ist R_{31} Butylen; R_{31} kann auch Decylen oder Dodecylen sein.

[0048] Ferner weist ein Amin der Formel 6 die folgende Struktur auf:



wobei R_{25} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch mindestens eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, und R_{35} C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_8 - bis C_{16} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind. In einigen Ausführungsformen ist R_{25} jeweils unabhängig voneinander C_3 - bis C_6 -Alkylen; insbesondere Propylen. In verschiedenen Fällen ist R_{35} C_{10} - bis C_{14} -Alkylen; insbesondere Decylen oder Dodecylen. Das Amin der Formel 6 kann in der Polymerisationsreaktion als ein Amin-Monomer verwendet werden, um einige der hier beschriebenen Amin-Polymere zu bilden.

[0049] Viele der hier beschriebenen Amin-Polymere können einer Post-Polymerisationsreaktion unterzogen werden, die die Umsetzung des Amin-Polymers mit mindestens einem zusätzlichen vernetzenden Monomer oder einem Liganden umfasst. Wenn die Amin-Polymere einer solchen Post-Polymerisationsreaktion mit zwei vernetzenden Monomeren unterzogen werden, kann die Reaktion im Vorhandensein beider vernetzenden Monomere ablaufen (z. B. unter Verwendung vernetzender Monomere mit unterschiedlichen Reaktivitätsraten), oder das Amin-Monomer kann mit einem vernetzenden Monomer reagieren und dann mit dem zweiten vernetzenden Monomer reagieren (z. B. werden die vernetzenden Monomere nacheinander in den Reaktor gegeben oder das Polymer wird vor der Reaktion mit dem zweiten vernetzenden Monomer gewonnen). Diese Reaktionen mit zwei oder mehr unterschiedlichen vernetzenden Monomeren können eine verbesserte Ausbeute oder verbesserte physikalische Eigenschaften liefern. Wenn diese weiteren Reaktionen mit einem zusätzlichen Liganden stattfinden, können das vernetzende Monomer und der Ligand gleichzeitig oder auch nacheinander zugegeben werden.

[0050] Ferner ist das Amin-Monomer von einem Dendrimer verschieden, wobei ein Dendrimer eine hypervernetzte fraktale Struktur aufweist, die von einem zentralen Kern ausgeht und besteht aus einer großen Anzahl

von Endgruppen mit einem bestimmten geometrischen Wachstum (Peppas et al., „Dendrimers and star polymers for pharmaceutical and medical applications“, Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater, 20: 143–144 (1993)).

[0051] In den hier beschriebenen Amin-Polymeren kann das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ oder eine Kombination davon sein, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_2 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, Dimethylbiphenyl ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind. In einigen Fällen ist das vernetzende Monomer $X-R_1-X$, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_8 bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind. In anderen Fällen ist das vernetzende Monomer $X-R_1-X$, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_2 - C_6 -Alkylen ist, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind. In anderen Fällen ist das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ oder eine Kombination davon, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, R_1 C_8 - bis C_{16} -Alkylen, Dimethylbiphenyl ist, oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine oder zwei Phenyl-, Piperidinium- oder Imidazolium-funktionelle Gruppen ersetzt sind.

[0052] Bei Amin-Polymeren, die ein vernetzendes Monomer der Formel $X-R_1-X$ aufweisen, wobei R_1 C_2 - bis C_{50} -Alkylen ist, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein oder zwei Phenyl-, Piperidinium- oder Imidazolium-funktionelle Gruppen ersetzt sind, können die funktionellen Gruppen p-Xylol, 1,3-Bis(m-halo C_m alkyl)-1H-imidazol-3-ium, 4,4'-(C_x Alkan-1,x-diyl)bis(1-(m-halo C_m alkyl)-1-methylpiperidinium) oder 1-(q-Halo C_q alkyl)-3-(m-(3-(p-halo C_p alkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl)-1H-imidazol-3-ium sein, wobei m eine ganze Zahl von 2 bis 14 ist, p eine ganze Zahl von 2 bis 14 ist, q eine ganze Zahl von 2 bis 14 ist und x eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist. Bei einigen Amin-Polymeren, wobei das vernetzende Monomer $X-R_1-X$ ist, ist X unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe, und R_1 ist C_8 - bis C_{50} -Alkylen oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind.

[0053] In verschiedenen Amin-Polymeren ist das vernetzende Monomer Guanidin, Guanidin-Hydrohalogenid, 1,3-Bis(3-halopropyl)-1H-imidazol-3-ium, 4,4'-(Propan-1,3-diyl)bis(1-(10-halodecyl)-1-methylpiperidinium), 1-(12-Halododecyl)-3-(12-(3-(12-halododecyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)dodecyl)-1H-imidazol-3-ium oder 1-(10-Halodecyl)-3-(10-(3-(10-halodecyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl)-1H-imidazol-3-ium.

[0054] In einigen der Amin-Polymere ist das vernetzende Monomer Guanidin, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$, wobei R_1 C_8 - bis C_{16} -Alkylen oder eine Kombination davon ist, und das Polymer ein Comonomer umfasst, wobei das Comonomer C_m Alkan-1,m-diylldiamin, Alkylendicycloalkanamin, (m-Amino C_m alkyl)heterozyklus, 3-(m-Amino C_m alkyl)-1H-imidazol-3-ium oder eine Kombination davon ist, wobei m eine ganze Zahl von 2 bis 16 ist und X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe, wie Hexan-1,6-diylldiamin, Heptan-1,7-diylldiamin, Octan-1,8-diylldiamin, Nonan-1,9-diylldiamin, Decan-1,10-diylldiamin, Undecan-1,11-diylldiamin, Dodecan-1,12-diylldiamin, 4,4'-Methylendicyclohexanamin, 3-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium oder eine Kombination davon ist. In einigen der Amin-Polymere ist R_1 C_8 - bis C_{14} -Alkylen; insbesondere ist R_1 Decylen oder Dodecylen. Bei anderen Amin-Polymeren ist R_1 C_2 - bis C_6 -Alkylen oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind; insbesondere ist R_1 - CH_2 -CH(OH)- CH_2 -, und das Polymer umfasst das Comonomer.

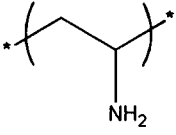
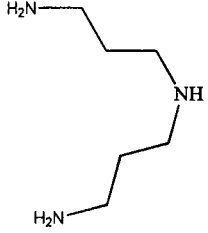
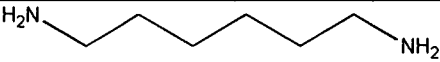
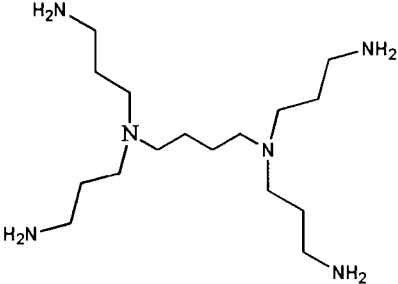
[0055] Bei Amin-Polymeren, bei denen das vernetzende Monomer $X-R_1-X$ ist, ist X Halo, Epoxy-, Diaziridino, Mesylat, Sulfat, Phosphat, Aldehyd, Keton oder eine Kombination davon. Abgangsgruppen sind wohl bekannt und können von denen, die im Stand der Technik bekannt sind, ausgewählt werden, wie aus denjenigen in Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH 1989), z. B. S. 397 ff.

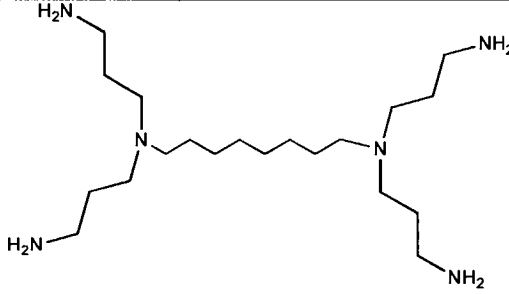
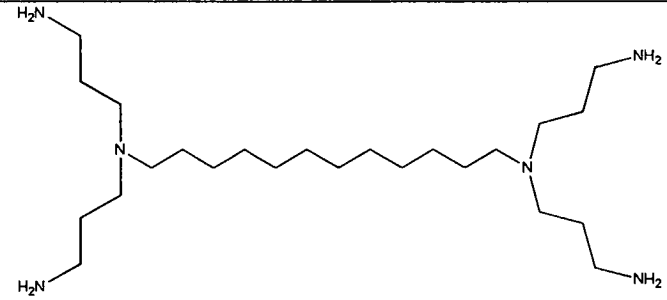
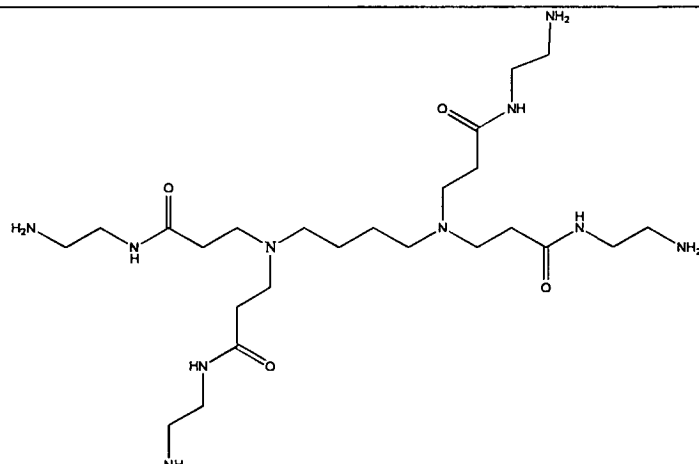
[0056] Die Amin-Polymere können ein Comonomer umfassen, wobei das Comonomer C_m alkan-1,m-diylldiamin, Alkylendicycloalkanamin, (m-Amino C_m alkyl)heterozyklus, 3-(m-Amino C_m alkyl)-1H-imidazol-3-ium oder eine Kombination davon ist, wobei m eine ganze Zahl von 2 bis 16 ist und X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist.

[0057] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R_1 C_8 - bis C_{14} -Alkylen oder C_8 - bis C_{12} -Alkylen, wie beispielsweise Decylen oder Dodecylen. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R_1 ein C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind, und besonders bevorzugt ein C_2 - bis C_4 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind, wie beispielsweise $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$. In den Amin-Polymeren, in denen Einheiten des Polymers die Struktur der Formel 1 aufweisen, kann R_{10} C_8 - bis C_{14} -Alkylen oder C_8 - bis C_{12} -Alkylen sein, wie beispielsweise Decylen oder Dodecylen. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R_{10} ein C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind, und besonders bevorzugt ein C_2 - bis C_4 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind, wie beispielsweise $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$.

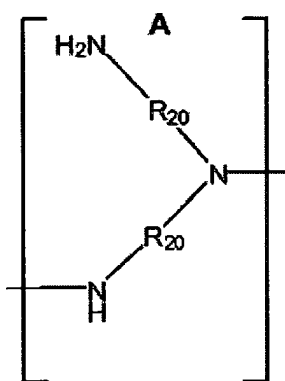
[0058] Die verschiedenen Ausführungsformen spiegeln wieder, dass das Amin-Polymer Knoten positiver Ladung, die durch aliphatische Segmente getrennt sind, aufweist. Die aliphatischen Segmente sind vorzugsweise hydrophob. Die Hydrophobie ist mit ausreichender positiver Ladung zur effizienten und wirksamen Affinität und Retention von Gallensäuren verbunden. Diese Kombination bietet eine unerwartete Verbesserung der Gallensäurebindungsaffinität, Bindungskapazität, der Retention und Entfernung verglichen mit (i) herkömmlichen Gallensäurebindemitteln, die hydrophile Vernetzer aufweisen, die das Kollabieren des Polymernetzwerks aufgrund der Absorption von hydrophoben Elementen, wie beispielsweise Gallensäuren und Fettsäuren, die im GI vorhanden sind, verhindern und (ii) herkömmlichen Gallensäurebindemitteln mit unzureichender Ladungsdichte in der Nähe der hydrophoben Elementen. In verschiedenen Ausführungsformen ist ein Knoten positiver Ladung in der Regel eine Sammlung von drei oder mehr Stickstoffatomen, der durch eine geeignete Kombination von Ladungsdichte, Molekulargewicht und/oder Struktur definiert ist. Die Ladungsdichte eines Knotens ist im Allgemeinen größer als 16,5 mÄq/g, größer als 17,3 mÄq/g, größer als 19 mÄq/g und noch genauer gesagt größer als 22 mÄq/g. Die Ladungsdichte wird in Übereinstimmung mit bekannten Formeln, die dem Fachmann auf dem Gebiet bekannt sind, berechnet, wobei für die Zwecke der Berechnung ein Ionisationsgrad von 100 der Stickstoffatome angenommen wird. Die hier verwendete Formel besagt, dass die Ladungsdichte in mÄq/g-Einheiten gleich der Anzahl der Stickstoffatome in dem Knoten multipliziert mit dem Kehrwert des Molekulargewichts des Knotens multipliziert mit Eintausend oder $(\# \text{ N-Atome}) \times (1/\text{Molekulargewicht}) \times (1000)$ ist. Das Formelgewicht des Knotens positiver Ladung wird für das neutrale Amin durch Zugabe von Wasserstoffatomen an jedes Stickstoffatom des Knotens, bis jedes Stickstoffatom drei Bindungen aufweist, berechnet. Die Knoten positive Ladung kann ein Molekulargewicht von größer als 50 mol/g, größer als 100 mol/g, größer als 125 mol/g oder größer als 200 mol/g aufweisen. Die Ladungsdichte und das Molekulargewicht für verschiedene Knoten werden beispielhaft in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1. Ladungsdichte und Molekulargewicht von ausgewählten Knoten

Knoten	Molekular- gewicht	Ladungs- dichte (mÄq/g)
	43,07	23
	131,22	22,9
	116,20	17,2
	316,53	19,0

	372,64	16,1
	428,74	14,0
	544,73	18,4

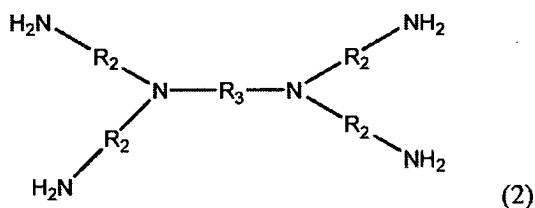
[0059] Ein Knoten positiver Ladung weist vorzugsweise die Struktur der Formel A auf



wobei R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_3 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_3 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind.

[0060] In einigen Ausführungsformen werden die Knoten positiver Ladung durch hydrophobe aliphatische Segmente getrennt. Die Hydrophobie eines aliphatischen Segments wird durch den berechneten log P ausgedrückt, wie hier erläutert.

[0061] Das Amin-Polymer kann auch Wiederholungseinheiten umfassen, die von der Polymerisation eines Amin-Monomers der Formel 2 und eines vernetzenden Monomers abgeleitet sind, wobei das Amin-Monomer der Formel 2 die folgende Struktur aufweist:



wobei R_2 jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_3 C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, und ein Teil der Stickstoffatome des Amin-Polymers mit einem Liganden ersetzt ist, der ausgewählt ist aus Aminoalkyl, Aryl, Arylalkyl, Oxoalkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Guanidino, Heterocyclo, Heterocycloalkyl, (Trialkylammonio)alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-3-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-4-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo-m-aryl C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(alkylthio)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(aryl)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-carboxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-guanidino-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-(m-1)-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-mercapto-1-oxo C_m alkyl, m-(Alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Alkylheterocyclo) C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1-oxo C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1,m-dioxo C_m alkyl, m-(x-amino- C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, (m-1)-Amino-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, m-(Arylalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(Alkylthio) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino-x-oxo C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Carboxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Heterocycloalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-1)-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Mercapto C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Trialkylammonio C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, m-(x-(2-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(3-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(4-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, einem Liganden der Formel 4

*- R_{46} - R_{47} - R_{48} (4)

oder einer Kombination davon, wobei R_{46} C_6 - bis C_{16} -Alkylen ist, R_{47} 1,y-Bis(1-methylpiperidin-4-yl) C_y alkylen ist, R_{48} C_6 - bis C_{16} -Alkyl ist, m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist, x eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist, y eine ganze Zahl von 1 bis 14 ist und z eine ganze Zahl von 1 bis 16 ist.

[0062] Bei den hier beschriebenen Polymeren kann auch ein Teil der Stickstoffatome des Amin-Polymers mit einer Liganden-Post-Polymerisation von Alkyl, Aminoalkyl, Aryl, Arylalkyl, Oxoalkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Guanidino, Heterocyclo, Heterocycloalkyl, (Trialkylammonio)alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-3-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-4-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo-m-aryl C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(alkylthio)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(aryl)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-carboxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-guanidino-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-(m-1)-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-mercapto-1-oxo C_m alkyl, m-(Alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Alkylheterocyclo) C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1-oxo C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1,m-dioxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, (m-1)-Amino-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, m-(Arylalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(Alkylthio) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino-x-oxo C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Carboxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Heterocycloalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-1)-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Mercapto C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Trialkylammonio C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, m-(x-(2-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(3-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(4-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, einem Liganden der Formel 4

*- R_{46} - R_{47} - R_{48} (4)

oder einer Kombination davon substituiert werden, wobei R_{46} C_6 bis C_{16} -Alkylen ist, R_{47} 1,y-Bis(1-methylpiperidin-4-yl) C_y alkylen ist, R_{48} C_6 bis C_{16} -Alkyl ist, m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist, x eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist, y eine ganze Zahl von 1 bis 14 ist und z eine ganze Zahl von 1 bis 16 ist.

[0063] In einigen Ausführungsformen ist der Ligand Arylalkyl ausgewählt aus Naphthalin-2-ylalkyl oder Naphthalin-1-ylalkyl; Heterocycloalkyl ausgewählt aus m-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl) C_m alkyl, m-(2-(1H-Indol-3-yl)ethylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(2-Methylthiazol-3-ium-3-yl) C_m alkyl, m-(Benzo[d]thiazol-3-ium-3-yl) C_m alkyl, m-(Pyridinium-1-yl) C_m alkyl, m-(Tetrahydro-1H-thiophenium-1-yl) C_m alkyl, z-(1,2-Dialkyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_z alkyl, m-(2,3-Dialkyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl, z-(1-Alkyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_z alkyl, m-(3-Alkyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl oder z-(Thiazol-3-ium-3-yl) C_z alkyl; 2-(Geschütztes Amino)-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl ausgewählt aus 2-(Geschütztes Amino)-m-(1H-indol-3-yl)-1-oxo C_m alkyl oder 2-(Geschütztes Amino)-m-(1H-imidazol-4-yl)-1-oxo C_m alkyl; 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo-m-phenyl C_m alkyl; 2-(Geschütztes Amino)-m-(hydroxyphenyl)-1-oxo C_m alkyl; m-(Alkylheterocyclo) C_m alkyl ausgewählt aus m-(3-Alkyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl, m-(1-Alkyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_m alkyl, m-(1-Alkyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_m alkyl oder m-(3-Alkyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl; m-(x-Amino C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl ausgewählt aus m-(3-(x-Amino C_x alkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl oder m-(1-(x-Amino C_x alkyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_m alkyl; (m-1)-Amino-m-(1H-indol-2-yl)-1-oxo C_m alkyl; m-(Arylalkylamino)-m-oxo C_m alkyl ausgewählt aus m-(Hydroxyphenalkylamino)-m-oxo C_m alkyl oder m-(Phenalkylamino)-m-oxo- C_m alkyl, m-(x-(Heterocyclo) C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl ausgewählt aus m-(1-(x-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_x alkyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_m alkyl, m-(1-(x-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_x alkyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_m alkyl, m-(3-(x-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_x alkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl oder m-(3-(x-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_x alkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl; m-(x-(1H-Imidazol-4-yl) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl; oder m-(x-Trialkylammonio C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl ausgewählt aus m-(3-(x-Trialkylammonio) C_x alkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl oder m-(1-(x-Trialkylammonio) C_x alkyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl) C_m alkyl, wobei m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist, x eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist und z eine ganze Zahl von 1 bis 16 ist.

[0064] In einigen Fällen ist der Ligand von einer Aminosäure abgeleitet. Solche Liganden schließen ohne darauf beschränkt zu sein, die Folgenden ein: 2-(Geschütztes Amino)-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1,m-dioxo C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(alkylthio)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(hydroxyphenyl)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo-m-phenyl C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(1H-imidazol-4-yl)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-carboxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-3-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-4-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-mercapto-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-(m-1)-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-guanidino-1-oxo C_m alkyl, m-(x-(Alkylthio) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Hydroxyphenalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-Oxo-m-(phenalkylamino) C_m alkyl, m-(x-(1H-Imidazol-4-yl) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Carboxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Mercapto C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-1-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl oder m-(x-Amino-x-oxo C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, wobei m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist und x eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist.

[0065] Bei einigen der hier beschriebenen Amin-Polymere ist ein Teil der Stickstoffatome des Amin-Polymers mit einem Ligand aus 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropyl, 5-(2-(4-(Nonyloxy)benzamido)ethylamino)-5-oxopentyl, (4,5-Dihydro-1H-imidazolyl, 10-(Pyridinium-1-yl)decyl, 2-(1H-Indol-3-yl)ethyl, 5-(2-(1H-Indol-3-yl)ethylamino)-5-oxopentyl, 2-Amino-3-(1H-indol-2-yl)-1-oxopropyl, 3-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 10-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 3-(Thiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-Aminopropyl, 3-Cyclohexylpropyl, 3-Phenylpropyl, 3-(Trimethylammonio)propyl, 3-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl)propyl, 3-(2-Methylthiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(Benzo[d]thiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(Tetrahydro-1H-thiophenium-1-yl)propyl, 3-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(5-Trimethylammonium)pentyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(5-Trimethylammonium)pentyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-Decyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-Decyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(9-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(9-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(1-(9-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(9-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 4-(3-Decyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)butyl, 4-(1-Decyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butyl, 10-(1-Decyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Decyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 3-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(2,3-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 10-(2,3-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(1-Methyl-1H-imidazol-

3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(1-Butyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Butyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(Pyridinium-1-yl)decyl, 10-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl)decyl, Naphthalin-2-ylmethyl, Naphthalin-1-ylmethyl, 4-Amino-2-(tert-butoxycarbonylamino)-1,4-dioxobutyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-oxoethyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-(methylthio)-1-oxobutyl, 5-(3-(Methylthio)propylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-oxopropyl, 5-(4-Hydroxyphenethylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-oxo-3-phenylpropyl, 5-Oxo-5-(phenethylamino)pentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1-oxopropyl, 5-(2-(1H-Imidazol-4-yl)ethylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-carboxy-1-oxopropyl, 5-(2-Carboxyethylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-methyl-1-oxobutyl, 5-(Isobutylamino)-5-oxopentyl, (3R)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-methyl-1-oxopentyl, (R)-5-(2-methylbutylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-mercapto-1-oxopropyl, 5-(2-Mercaptoethylamino)-5-oxopentyl, (3R)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-1-oxobutyl, (R)-5-(2-Hydroxypropylamino)-5-oxopentyl, 6-Amino-2-(tert-butoxycarbonylamino)-1-oxohexyl, 5-(5-Aminopentylamino)-5-oxopentyl, 5-Amino-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-1,5-dioxopentyl, 5-(4-Amino-4-oxobutylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-5-guanidino-1-oxopentyl, 5-(4-Guanidinobutylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-1-oxopropyl, 5-(2-Hydroxyethylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-methyl-1-oxopentyl, 5-(Isopentylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-carboxy-1-oxobutyl, 5-(3-Carboxypropylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-oxopropyl, 5-(Ethylamino)-5-oxopentyl, einem Ligand der Formel 4

*-R₄₆-R₄₇-R₄₈ (4)

oder einer Kombination davon substituiert, wobei R₄₆ Decylen ist, R₄₇ 1,3-Bis(1-methylpiperidin-4-yl)propan ist und R₄₈ Decyl ist.

[0066] Bei einigen der hier beschriebenen Amin-Polymere ist ein Teil der Stickstoffatome des Amin-Polymers mit einem Liganden aus 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropyl, 5-(2-(4-(Nonyloxy)benzamido)ethylamino)-5-oxopentyl, (4,5-Dihydro-1H-imidazolyl, 10-(Pyridinium-1-yl)decyl, 2-(1H-Indol-3-yl)ethyl, 5-(2-(1H-Indol-3-yl)ethylamino)-5-oxopentyl, 2-Amino-3-(1H-indol-2-yl)-1-oxopropyl, 3-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 10-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 3-(Thiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-Aminopropyl, 3-Cyclohexylpropyl, 3-Phenylpropyl, 3-(Trimethylammonio)propyl, 3-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl)propyl, 3-(2-Methylthiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(Benzo[d]thiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(Tetrahydro-1H-thiophenium-1-yl)propyl, 3-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(5-Trimethylammonium)pentyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(5-Trimethylammonium)pentyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-Decyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-Decyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(9-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(9-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(1-(9-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(9-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 4-(3-Decyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)butyl, 4-(1-Decyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butyl, 10-(1-Decyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Decyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 3-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(2,3-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 10-(2,3-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(1-Butyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Butyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(Pyridinium-1-yl)decyl, 10-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl)decyl, Naphthalin-2-ylmethyl, Naphthalin-1-ylmethyl, einem Ligand der Formel 4

*-R₄₆-R₄₇-R₄₈ (4)

oder einer Kombination davon substituiert, wobei R₄₆ Decylen ist, R₄₇ 1,3-Bis(1-methylpiperidin-4-yl)propan ist und R₄₈ Decyl ist.

[0067] Bei den obigen Liganden mit geschützten Aminogruppen ist die Schutzgruppe unabhängig voneinander -C(O)OR₄₉, -C(O)R₅₀, wobei R₄₉ Alkyl oder Aryl ist und R₅₀ Amino, Wasserstoff, Alkyl oder Haloalkyl ist. Schutzgruppen sind im Stand der Technik wohl bekannt und diejenigen, die im Stand der Technik bekannt sind, können verwendet werden.

[0068] Die Amin-Polymere, bei denen ein Teil der Stickstoffatome des Amin-Polymers mit einem Ligand substituiert ist, können etwa 5 Mol-% bis etwa 60 Mol-% Ligand, bezogen auf die Mole an Amin-Monomer, etwa 5 Mol-% bis etwa 50 Mol-% Ligand, bezogen auf die Mole an Amin-Monomer, oder etwa 10 Mol-% bis etwa 30 Mol-% Ligand, bezogen auf die Mole an Amin-Monomer aufweisen.

[0069] Das Verhältnis von primären, sekundären und tertiären Aminen kann unter der Annahme einer vollständigen Umsetzung zwischen dem Amin-Monomer und dem vernetzenden Monomer und dem Vergleich der Anzahl an Molen an Amin-Monomer und an vernetzendem Monomer zusammen mit der Anzahl der möglichen Reaktionsstellen auf dem vernetzenden Monomer berechnet werden. Wenn beispielsweise das Amin-Polymer N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (BTA) ist, weist das Amin zwei tertiäre Amine und vier primäre Amine vor der Umsetzung mit einem vernetzenden Monomer auf. Wenn das vernetzende Monomer Dibromdecan und das Molverhältnis von BTA zu Dibromdecan 1 zu 1 ist, reagieren zwei der primären Aminatome mit dem vernetzenden Monomer unter Umwandlung von zwei der primären Amine in zwei sekundäre Amine. Somit ist das Verhältnis der primären zu sekundären zu tertiären Amine 1 zu 1 zu 1.

[0070] Die erfindungsgemäßen Amin-Polymere können verschiedene Gallensäuren binden, so dass die Konzentration an gebundener Taurocholsäure größer als 1,5 mmol/g Polymer ist und die Konzentration an ungebundener Taurocholsäure niedriger als 1,0 mmol/g Polymer ist, wenn das Polymer in eine Pufferlösung gebracht wird, die eine Konzentration von 2,5 mM Taurocholsäure bei 37°C aufweist, und die Konzentration an gebundener Taurocholsäure größer als 5,0 mmol/g Polymer ist und die Konzentration an ungebundener Taurocholsäure größer als 4,0 mmol/g Polymer ist, wenn das Polymer in eine Pufferlösung gebracht wird, die eine Konzentration von mindestens 10 mM Taurocholsäure bei 37°C aufweist. Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Amin-Polymere Gallensäuren binden, so dass die Konzentration an gebundenem Glycodeoxychololat größer als 1,0 mmol/g Polymer ist und die Konzentration an ungebundenem Glycodeoxychololat kleiner als 0,1 mmol/g Polymer ist, wenn das Polymer in eine Pufferlösung gebracht wird, die eine Konzentration von 1,25 mM Glycodeoxychololat bei 37°C aufweist, und die Konzentration an gebundenem Glycodeoxychololat größer als 6,0 mmol/g Polymer ist und die Konzentration an ungebundenem Glycodeoxychololat größer als 2,0 mmol/g Polymer ist, wenn das Polymer in eine Pufferlösung gebracht wird, die eine Konzentration von mindestens 10 mM Glycodeoxychololat bei 37°C aufweist.

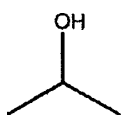
[0071] Ferner kann das Amin-Polymer als Gallensäuresequestrieremittel brauchbar sein, wobei in einer Pufferlösung bei 37°C, die weniger als 2,6 mM Taurocholsäure enthält, das Amin-Polymer mehr der Säure bindet als Sevelamer und in einer Pufferlösung bei 37°C, die mehr als 5,0 mM Taurocholsäure enthält, das Amin-Polymer mehr Gallensäure bindet als Colesevelam. Das Amin-Polymer kann die Struktur eines beliebigen der hier offenbarten Amin-Polymere aufweisen. Genauer gesagt, ist das Amin-Polymer von der Polymerisation eines Amin-Monomers und eines vernetzenden Monomers abgeleitet, wobei das Amin Monomer N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-diaminododecan umfasst und das vernetzende Monomer 1,3-Dichlorpropanol umfasst.

[0072] Ohne an eine bestimmte Theorie gebunden zu sein, verwendet die Erfindung hier eine Kombination aus positiver Ladungsdichte und Hydrophobie, um eine unerwartete Gallensäurebindungsaffinität, Bindungskapazität, Retention und Entfernung zu erreichen. Die Ladungsdichte ergibt sich aus einer Konzentration von positiv geladenen Stickstoffatomen, die durch ein hydrophobes Segment getrennt sind. Hydrophobie wird durch den berechneten log P ausgedrückt, wie hier erläutert. Wie in den **Fig. 1** und **Fig. 2** gezeigt, weist die vorliegende Erfindung ferner eine einzigartige Kombination von hoher Bindungsaffinität bei niedrigen Konzentrationen an Gallensäuren und hohe Bindungskapazität für Gallensäuren bei hohen Konzentrationen an Gallensäuren auf. Genauer gesagt, in einer Pufferlösung bei 37°C, die weniger als 2,6 mM Taurocholsäure enthält, binden die Amin-Polymere der vorliegenden Erfindung mehr Gallensäure als Sevelamer und in einer Pufferlösung bei 37°C, die mehr als 5,0 mM Taurocholsäure enthält, binden die Amin-Polymere der vorliegenden Erfindung mehr Gallensäure als Colesevelam. Noch genauer gesagt, in einer Pufferlösung bei 37°C, die weniger als 2,0 mM Taurocholsäure enthält, binden die Amin-Polymere der vorliegenden Erfindung mehr Gallensäure als Sevelamer und in einer Pufferlösung bei 37°C, die mehr als 7,0 mM Taurocholsäure enthält, binden die Amin-Polymere der vorliegenden Erfindung mehr Gallensäure als Colesevelam. Und noch genauer gesagt, in einer Pufferlösung bei 37°C, die weniger als 1,5 mM Taurocholsäure enthält, binden die Amin-Polymere der vorliegenden Erfindung mehr Gallensäure als Sevelamer und in einer Pufferlösung bei 37°C, die mehr als 10,0 mM Taurocholsäure enthält, binden die Amin-Polymere der vorliegenden Erfindung mehr Gallensäure als Colesevelam. In einigen Ausführungsformen kann die dem Fachmann auf dem Gebiet bekannte Langmuir-Gleichung in einer linearen Regressionsanalyse zur Bestimmung der Gleichgewichtsbindungskonstanten, die die größere Affinität als Sevelamer und die größere Bindungskapazität als Colesevelam widerspiegelt, verwendet werden.

[0073] Die **Fig. 1** und **Fig. 2** zeigen grafische Darstellungen der Daten aus Beispiel 50 aufgetragen als die ungebundene Gallensäure in mmol Gallensäure pro g Polymer auf der x-Achse und gebundene Gallensäure in mmol Gallensäure pro g Polymer auf der y-Achse. Wenn diese Daten auf diese Weise grafisch dargestellt werden, zeigt der Trend der Gallensäurebindung, dass das Polymer der Probe 99 mehr Gallensäure bindet als die im Handel erhältlichen Gallensäuresequestrieremittel mit Ausnahme von Colesevelam bei niedrigen Gallen-

säurekonzentrationen (d. h. weniger als 2,5 mM) und mehr Gallensäure bindet als alle im Handel erhältlichen Gallensäuresequestriermittel mit Ausnahme von Sevelamer bei hohen Gallensäurekonzentrationen (d. h. größer als 5,0 mM).

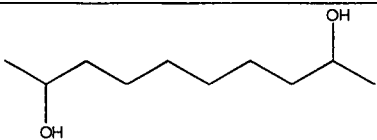
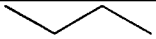
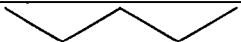
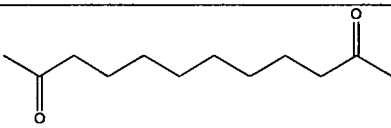
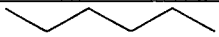

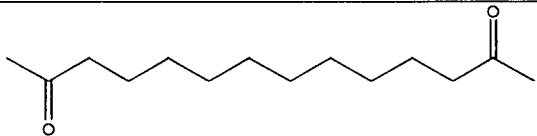
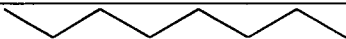
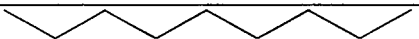
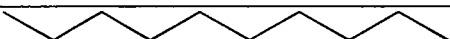
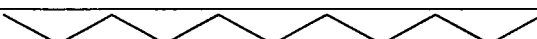
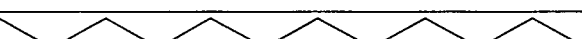
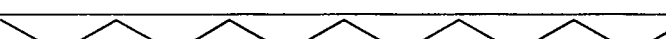
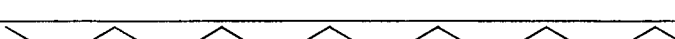
[0074] Ferner kann der berechnete $\log P$ (cLog P) mindestens eines von R_{10} oder R_{30} der Formel 1 der Amin-Polymere größer als 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 oder 8 sein. Der berechnete $\log P$ (cLog P) (Clog P) wird durch Zeichnen der Struktur des Vernetzungsmittels ohne die Abgangsgruppen in ChemDraw Ultra 11.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA) und Ersetzen der Abgangsgruppen mit Wasserstoff und Auswählen des Tools <chemische Eigenschaften> zur Berechnung von cLog P bestimmt. Zum Beispiel würde man für das Vernetzungsmittel 1,10-Dibromdecan die Struktur von Decan in Chemdraw eingeben und „Zeige chemische Eigenschaften“ aus der „Ansicht“-Symbolleiste wählen, um dessen cLog P als 5,984 zu berechnen. Wenn das Vernetzungsmittel eine Ringstruktur aufweist, die während der Vernetzung aufgeht, wie beispielsweise Epichlorhydrin, wird der cLog P durch Zeichnen der ringoffenen Struktur, wie nachfolgend für Epichlorhydrin gezeigt, bestimmt:



[0075] Der berechnete $\log P$ (cLog P) für verschiedene Segmente ist beispielsweise in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. Berechneter $\log P$ (cLog P) ausgewählter Segmente

Segment	Berechneter $\log P$
	-0,7512
	-0,5108
	0,0740
	0,603
	0,512
	1,752
	2,28
	1,006

	1,57
	2,81
	3,339
	2,064
	3,868
	4,397
	3,122
	4,926
	5,455
	4,67
	5,984
	7,042
	8,1
	9,158

[0076] Ein Verfahren zur Herstellung der hier beschriebenen Amin-Polymere besteht darin, ein Amin-Monomer mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen oder ein Amin-Monomer der Formeln 2 oder 3 mit einem vernetzenden Monomer in Kontakt zu bringen. Das Amin-Monomer und das vernetzende Monomer können in Gegenwart eines Lösungsmittels in Kontakt gebracht werden; das Lösungsmittel ist vorzugsweise ein polar aprotisches Lösungsmittel (z. B. Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), N,N-Dimethylacetamid (DMAC), Tetrahydrofuran (THF), Methyltetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid), 1,4-Dioxan, 2-Pyrrolidinon oder 1-Methyl-2-pyrrolidinon. Polar protische Lösungsmittel können auch verwendet werden (z. B. Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Butanol, Pentanol oder Ethylenglykol). Sobald das Amin-Monomer und das vernetzende Monomer in Kontakt gebracht worden sind, wird das Reaktionsgemisch auf etwa 40°C bis etwa 120°C oder bei etwa 60°C bis 70°C für etwa 12 bis 24 Stunden erhitzt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen ist, wird das Polymergelprodukt mit einer basischen Lösung, gefolgt von Wasser gewaschen und dann zur Trockene lyophilisiert.

[0077] Monomere des Amins, wie in den Formeln 2 und/oder 3 definiert, können unter Verwendung von Fachleuten auf dem Gebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, wobei konkrete Beispiele solcher Synthesen in den folgenden Beispielen angegeben sind. Im Allgemeinen jedoch wird der gewünschte Kern (R_3) hergestellt oder ist im Handel erhältlich und wird unter Verwendung bekannter Synthesewege in ein Tetranitril überführt. Für bestimmte Ausführungsformen wird ein Alkyltetranitril durch die Zugabe von Acrylnitril zu einem Alkyldiamin über eine Reaktion des Michael-Typs hergestellt. Eine Alkyltetranitril kann auch durch die Zugabe eines Dihaloalkyls zu 3,3'-Iminodipropionitril hergestellt werden. Ein weiterer Ansatz zur Herstellung eines Alkyltetranitrils besteht in der Synthese der geschützten Form des primären Amins von Bis(3-aminopropyl)amin (z. B. Bis(3-(t-butoxycarbonylamino)propyl)amin oder Bis((3-benzyloxycarbonylamino)propyl)amin), gefolgt von der Zugabe des Dihaloalkans und anschließender Entschützung (siehe zum Beispiel, Protective Groups in Organic Synthesis von Theodore Greene, John Wiley & Sons, 1999). Danach wird die Alkyltetranitrilzwischenstufe dann hydriert. Die Hydrierung kann unter Verwendung einer Vielzahl von Techniken erreicht werden, einschließlich

Raney-Nickel und/oder Raney-Cobalt-Katalysatoren, gefolgt von Waschen. Eine allgemeine Hydrierungsvorschrift mit Raney-Cobalt würde das Alkyltetranitril mit Wasserstoff bei einem Druck von 100 bis 5000 psi (z. B. etwa 1300 bis 1500 psi) mit oder ohne NH_3 (z. B. etwa 40 psi NH_3) bei einer Temperatur von 50 bis 120°C (z. B. etwa 100°C) in einem Lösungsmittel (z. B. Wasser, Methanol, Ethanol, Toluol usw.) unter ausreichendem Rühren und ausreichender Reaktionszeit vermengen.

[0078] Die erfindungsgemäßen Amin-Polymere weisen verschiedene chemische, strukturelle und physikalische Eigenschaften auf, die zu deren Kapazität für die Bindung von Gallensäuren und/oder deren Affinität für die Bindung Gallensäuren vorzugsweise gegenüber Fettsäuren, Phosphaten und/oder anderen Verbindungen, die im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind, beitragen.

[0079] Das Amin-Polymer kann in der Form eines Salzes oder als teilweises Salz oder als salzfreie Base verabreicht werden. Das „Salz“ weist Stickstoffatome oder -gruppen in allen oder einigen der Wiederholungseinheiten auf, die protoniert sind, um ein positiv geladenes Stickstoffatom zu erzeugen, das mit einem negativ geladenen Gegenion assoziiert ist. Die anionischen Gegenionen können ausgewählt werden, um nachteilige Wirkungen auf den Patienten zu minimieren. Beispiele für geeignete Gegenionen schließen Cl^- , Br^- , $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$, HSO_4^- , SO_4^{2-} , Nitrat, HCO_3^- , CO_3^{2-} , Acetat, Lactat, Phosphat, Hydrophosphat, Fumarat, Malat, Pyruvat, Malonat, Benzoat, Glucuronat, Oxalat, Acetylglycinat, Succinat, Propionat, Butyrat, Ascorbat, Citrat, Tartrat, Maleat, Folat, ein Aminosäurederivat, ein Nukleotid, ein Lipid, ein Phospholipid oder eine Kombination davon ein. Die Gegenionen können gleich oder voneinander verschieden sein. Zum Beispiel kann das Reaktionsprodukt zwei unterschiedliche Typen von Gegenionen enthalten. In den meisten Fällen werden nicht alle Stickstoffatome in Form eines Salzes vorliegen, wobei der Prozentsatz der Stickstoffatome in Salzform durch bestimmte Eigenschaften, wie Fließfähigkeit, Lagerzeit und Gewicht bestimmt wird.

[0080] Zur Bestimmung der In-vitro-Bindungsaffinität für Gallensalze unter Bedingungen, die in gewisser Hinsicht diejenigen Bedingungen, die im unteren Dünndarm vorgefunden werden, nachahmen sollen, wird das Amin-Polymer mit einem Assay A analysiert. Bei Assay A wird das zu analysierende Polymer in einer gewünschten Konzentration mit einer Lösung, die bestimmte Bedingungen, die im unteren Dünndarm vorgefunden werden, nachahmt gemäß Vorschrift Nr. 1 in den Beispielen vermischt. Nach einer Weile werden die Polymere durch Zentrifugation gewonnen und von den Überständen werden Proben entnommen, gefiltert, um etwaige verbleibende Partikel zu entfernen, und auf Innenkonzentrationen durch Flüssigchromatografie (LC) untersucht. Durch den Vergleich der Gleichgewichtskonzentrationen von Glycocholat (GC_{eq}), Glycodeoxycholat (GDC_{eq}), Oleylglycerin (OG_{eq}) und/oder Ölsäure (OA_{eq}) in Gegenwart des Polymers mit deren Konzentrationen in der Testlösung in Abwesenheit des Polymers, wird die Menge jeder Komponente, die unter diesen experimentellen Bedingungen in mmol/g Polymer gebunden wird, berechnet. Die In-vitro-Gallensalzbindungsaffinität unter den Bedingungen des Assays A in Vorschrift 1 ergibt ein Maximum von etwa 0,75 mmol/g Polymer. Somit beträgt die In-vitro-Gallensalzbindungsaffinität für diese erfindungsgemäßen Amin-Polymere von etwa 0,34 bis etwa 0,75 mmol/g Polymer, insbesondere von etwa 0,46 bis etwa 0,75 mmol/g Polymer und ganz besonders von etwa 0,55 bis etwa 0,75 mmol/g Polymer, gemessen in der Lösung von Assay A. Weiterhin ist in einigen Ausführungsformen die In-vitro-Gallensäuresalzbindungsaffinität dieser erfindungsgemäßen Amin-Polymere größer als 0,55 mmol/g Polymer, größer als 0,60 mmol/g Polymer oder größer als 0,65 mmol/g Polymer.

[0081] In einigen Fällen wurde ebenfalls die Konzentration an Phosphationen auf einer starken Anionenaustauschersäule durch Flüssigchromatografie unter Verwendung einer basischen mobilen Phase bestimmt, um die Phosphatbindungsaffinität zu messen. Die erfindungsgemäßen Polymere binden Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,3 mmol/g Polymer, insbesondere weniger als 0,2 mmol/g Polymer, ganz besonders bis zu etwa 0,15 mmol/g Polymer und ganz besonders bis zu etwa 0,10 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B.

[0082] Zur Bestimmung der In-vitro-Bindungskapazität für Gallensalze unter Bedingungen, die in gewisser Hinsicht die Bedingungen, die im oberen Dünndarm nach einer Mahlzeit vorgefunden werden, nachahmen sollen, wird das Amin-Polymer mit Assay B analysiert. Bei Assay B wird das zu analysierende Polymer in einer gewünschten Konzentration mit einer Lösung, die bestimmte Bedingungen, die im oberen Dünndarm vorgefunden werden, nachahmt gemäß Vorschrift Nr. 2 in den Beispielen vermischt. Die gleiche allgemeine Vorschrift wie oben beschrieben wurde zur Berechnung der Menge jeder gebundenen Komponente verwendet. Die In-vitro-Gallensalzbindungsaffinität unter den Bedingungen des Assays B in Vorschrift 2 ergibt ein Maximum von etwa 3,7 mmol/g Polymer. Somit beträgt die In-vitro-Gallensalzbindungsaffinität für die Amin-Polymere von etwa 0,28 bis etwa 3,7 mmol/g Polymer, insbesondere von etwa 2,22 bis etwa 3,7 mmol/g Polymer und ganz besonders von etwa 3 bis etwa 3,7 mmol/g Polymer, gemessen in der Lösung von Assay B.

[0083] Zur Bestimmung der In-vivo-Bindungsretention für Gallensalze wird das Amin-Polymer in einem Hamstermodell analysiert. Das Hamstermodell bietet ein komplexes und relevantes Maß hinsichtlich der Bindungskapazität des Polymers für Gallensäuren, seiner Bindungsaffinität für Gallensäuren gegenüber anderen Anionen und seiner Fähigkeit, gebundene Gallensäure festzuhalten und die Ausscheidung von Gallensäuren und Gallensäuremetaboliten aus dem Gastrointestinaltrakt in den Stuhl zu erhöhen. Vorzugsweise können Syrische Goldhamster verwendet werden, da sie ein ähnliches Gallensäureprofil wie das des Menschen aufweisen. Syrische männliche Goldhamster werden eingewöhnt und erhalten dann für mehrere Tage vor Beginn der Studie eine westliche Diät D12079B (Research Diet, New Brunswick, NJ) reich an Fett und reich an Saccharose. Zur Herstellung der Testdiäten werden die zu analysierenden Amin-Polymere unter die westliche Diät in der gewünschten Dosis gemischt. Die Hamster werden einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten, wodurch die Trennung und Sammlung von Stuhl ermöglicht wird. Tiere aus den Testgruppen erhalten dann die Testdiät, während die Tiere aus der unbehandelten Gruppe auf westlicher Diät ohne zusätzliches Amin-Polymer gehalten werden. Die Nahrungsaufnahme wird für vier aufeinander folgende Tage gemessen. Von jedem Hamster wird der Stuhl der letzten drei Tage der Behandlungsperiode gesammelt, vereinigt, lyophilisiert und dann durch Zerreiben mit Mörser und Stößel homogenisiert. Die Stuhlproben werden dann zur Analyse der Gallensalze im Stuhl extrahiert. In einigen Fällen wird eine Baseline-Behandlungsperiode durchgeführt, während der alle Gruppen von Tieren in Stoffwechselkäfigen gehalten werden, wie oben beschrieben, und nur eine westliche Diät ohne Zusatz von Testartikel erhalten. Stuhl wird wie oben beschrieben gesammelt, und die Wirkung des Amin-Polymers auf die Ausscheidung von Gallensalz im Stuhl wird durch Vergleichen von Baseline- und Behandlungsperioden bestimmt. Ansonsten wird die Wirkung der Amin-Polymere auf die Ausscheidung von Gallensalz im Stuhl durch den Vergleich unbehandelter Gruppen gegenüber Testgruppen bestimmt. Die Gallensalze im Stuhl der Hamster werden analysiert wie in den Beispielen beschrieben. Die Amin-Polymere können eine berechnete In-vivo-Bindungskapazität von mindestens 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% oder 200% größer als Colesevelamhydrochlorid aufweisen, gemessen bei einer Dosierung von 0,5% der gesamten Futteraufnahme von männlichen Syrischen Goldhamstern, die eine westliche Diät erhalten.

[0084] Die Amin-Polymere können eine berechnete In-vivo-Gallensalzbindungskapazität von mindestens etwa 0,35 mmol Gallensalz/Gramm Polymer, gemessen im Menschen, aufweisen. Die Amin-Polymere können eine In-vivo-Bindungskapazität in einem Menschen von mindestens 0,35 mmol Gallensalz pro Gramm Polymer, mindestens 0,4 mmol Gallensalz pro Gramm Polymer, mindestens 0,5 mmol Gallensalz pro Gramm Polymer, mindestens 0,6 haben Gallensalz mmol pro Gramm Polymer oder mehr aufweisen.

[0085] Erfindungsgemäße Polymere sind vernetzte Materialien, was bedeutet, dass sie sich im Allgemeinen nicht in Lösungsmitteln lösen, können jedoch mit Lösungsmitteln quellen oder das Lösungsmittel absorbieren. Wie hier verwendet, „Quellverhältnis“ bezieht sich auf die Grammmenge an Lösungsmittel, die von einem Gramm vernetztem Polymer bei Äquilibration in einer wässrigen Umgebung aufgenommen wird. Das Quellverhältnis ist empfindlich gegenüber dem Polymer-Lösungsmittel-Wechselwirkungsparameter wie in Flory Huggins beschrieben (Flory P. J. „Principles of Polymer Chemistry“, Cornell Ithica Pub. 1953). Wenn mehr als eine Messung der Quellung für ein gegebenes Polymer erfolgt, wird der Mittelwert der Messungen als das Quellverhältnis genommen. Das Quellverhältnis in Wasser oder in physiologischem isotonischen Puffer ist, der repräsentativ für den Gastrointestinaltrakt ist (z. B. United States Pharmacopeia Darmsaft oder simulierte Magenflüssigkeit), liegt typischerweise im Bereich von etwa 1 bis etwa 10 g Quellung (Lösungsmittel)/g Polymer, insbesondere etwa 2 bis 6 und ganz besonders etwa 2 bis etwa 4. Der Gegenionengehalt des Polymers kann das Quellverhältnis beeinflussen, in den nachfolgend aufgeführten Beispielen wird ein Chloridgegenion verwendet, und der Chloridgehalt wird angegeben. Der Gegenionengehalt kann so hoch wie 25 Gew.-% des Gesamtgewichts des Polymers und so niedrig wie < 1% des Gesamtgewichts des Polymers sein.

[0086] Die Amin-Polymere können Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von etwa 10 Mikron bis etwa 200 Mikron sein. In einigen der Ausführungsformen sind die Amin-Polymer-Teilchen im Wesentlichen sphärische Kügelchen. Diese Kügelchen können einen mittleren Durchmesser von etwa 10 Mikron bis etwa 200 Mikron haben. Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff „im Wesentlichen“ allgemein abgerundete Teilchen mit einem durchschnittlichen Seitenverhältnis von etwa 1,0 bis etwa 2,0. Das Seitenverhältnis ist das Verhältnis der größten linearen Abmessung eines Teilchens zu der kleinsten linearen Abmessung des Teilchens. Das Seitenverhältnis kann leicht von einem Fachmann auf dem Gebiet bestimmt werden. Diese Definition schließt sphärische Teilchen ein, die per Definition ein Seitenverhältnis von 1,0 aufweisen. In einigen Ausführungsformen weisen die Teilchen ein durchschnittliches Seitenverhältnis von etwa 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 oder 2,0 auf. Die Teilchen können rund oder elliptisch sein, wenn unter Vergrößerung betrachtet, wobei das Sichtfeld mindestens das Doppelte des Durchmessers des Teilchens ist.

[0087] Die im Wesentlichen sphärischen Kügelchen können unter Verwendung von Verfahren, die einem Fachmann auf dem Gebiet bekannt sind, hergestellt werden. Zum Beispiel ist ein bevorzugter Synthesemodus ein heterogenes Verfahren. Solche Verfahren werden auch als Polymerisation in dispergierten Medium bezeichnet und schließen direkte oder inverse Suspensions-, Emulsions-, Niederschlags-, Dispersions- oder Mikroemulsionspolymerisation, Reaktion in Aerosol oder die Verwendung von Bulk-Polymerisationsverfahren ein. Bei inverser Suspension kann die kontinuierliche Phase aus apolaren Lösungsmitteln, wie Silikon, Toluol, Benzol, Kohlenwasserstofflösungsmitteln und -ölen, halogenierten Lösungsmitteln, superkritischem Kohlendioxid und dergleichen ausgewählt werden. Die diskrete Phase für das inverse Suspensionssystem umfasst das Auflösen des Monomers und des Vernetzers in Wasser; dies kann durch die Zugabe einer Säure, wie Salzsäure, zur Bildung des Aminsalzes, welches das organische Amin wesentlich wasserlöslicher macht und Dispergieren der Aminlösung in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel zur Bildung einer Emulsion erreicht werden. Bei einem direkten Suspensions- oder Emulsionsverfahren kann Wasser als kontinuierliche Phase verwendet werden, obwohl auch Salzlösungen brauchbar sind, um das Monomer und Vernetzer in die diskrete Phase „auszusalzen“, wie in US-Patent 5,414,068 beschrieben. Die Monomere können entweder in reiner Form oder als Lösung in der kontinuierlichen Phase unter Verwendung eines Co-Lösungsmittels dispergiert werden. Das vernetzende Monomer kann der Reaktion in einer halbkontinuierlichen Art und Weise (stufenweise Zugabe) zum Ablauf der Polymerisationsreaktion zugesetzt werden. Die Isolierung der Kügelchen kann durch Filtration, Waschen und Trocknen durchgeführt werden. Die Größe kann durch Reduktionsverfahren, wie Extrusion und Zerreiben, weiter gesteuert oder modifiziert werden.

[0088] Die Ausbeute und die Effizienz der Reaktion von Vernetzer und Amin-Monomer kann durch das Hinzufügen eines Dean-Stark-Verfahrens zu einer Suspensionspolymerisationsreaktion erhöht werden. Während des Dean-Stark-Verfahrens wird Wasser entfernt, wodurch das Reaktionsgemisch konzentriert wird (z. B. Amin und Vernetzer). Ohne an irgendeine besondere Theorie gebunden zu sein, ermöglicht das Konzentrationsverfahren etwaigen reaktiven Kettenenden auf dem wachsenden Netzwerk zu reagieren, was zu einem vollständigen Umsatz der Reaktion führt. Im Allgemeinen steigt die Temperatur ebenfalls an, wenn das Wasser entfernt wird. Eine höhere Effizienz bei der Reaktion kann die Verwendung von geringeren Mengen an Vernetzer gestatten und kann ein Produkt mit höherer Reinheit erzeugen.

[0089] Somit kann sich bei der Herstellung von Polymerkügelchen das Verhältnis des Vernetzers zu Amin-Monomer in Abhängigkeit von den Verfahrensbedingungen (z. B. Aussalzen oder Dean-Stark-Bedingungen), die Monomerreinheit und die gewünschten physikalischen Eigenschaften (z. B. Quellverhältnis, Teilchengröße usw.) ändern. In verschiedenen Ausführungsformen beträgt das Molverhältnis des Amin-Monomers (z. B. der Formel 2 oder der Formel 3) zu dem vernetzenden Monomer von etwa 1:1 bis etwa 1:5; vorzugsweise von etwa 1:1 bis etwa 1:3 und genauer gesagt von etwa 1:1,1 bis etwa 1:3.

[0090] Polymere können durch bekannte Verfahren, die dem Fachmann auf dem Gebiet bekannt sind, erhalten werden, Beispiele davon werden in den Beispielen hier veranschaulicht. Das vernetzte Polymerteilchen Amin ist im Allgemeinen ein Reaktionsprodukt eines Reaktionsgemischs, das Reaktionsbedingungen ausgesetzt wird. Das Reaktionsgemisch kann im Allgemeinen auch Komponenten enthalten, die nicht chemisch in das Produkt eingebaut werden. Das Reaktionsgemisch umfasst typischerweise Monomere.

[0091] Im Allgemeinen werden die Reaktionen so durchgeführt, dass ein Polymernetzwerk erzeugt wird, das unlöslich ist, aber zu einem Gel solvatisiert werden kann. Wenn das eindringende Lösungsmittel Wasser ist, wird das unlösliche Material als ein Hydrogel beschrieben. Die Reaktion wird entweder in Lösung, als Substanz (d. h. unter Verwendung der unverdünnten Monomere und vernetzenden Verbindungen) oder in dispergiertem Medium. Die Reaktion kann mit der Einführung von beispielsweise einer Temperaturveränderung oder Bestrahlung beginnen. Im Allgemeinen können Amin-Polymere durch Kettenwachstum oder Schrittwachstum hergestellt werden. Schrittwachstumspolymerisation beinhaltet die Polymerisation von Monomeren, die ungesättigte funktionelle Gruppen enthalten, einschließlich der Radikalpolymerisation, der kationischen Polymerisation und der anionischen Polymerisation. Schrittwachstumspolymerisation beinhaltet die Reaktion von bifunktionellen oder polyfunktionellen Monomeren, die über Dimere, Trimere zu längeren Oligomeren wachsen. Bei Verwendung eines Monomers, das ein polyfunktionelles Amin enthält, führt das Wachstum zu einem verzweigten Polymer. Netzbildung tritt auf, wenn die Polymerketten miteinander reagieren. Parameter, die die Netzbildungsreaktion beeinflussen, schließen die Temperatur, die Wahl des Lösungsmittels, die Konzentrationen der Monomere und Vernetzer und das Verhältnis von Monomer zu dem vernetzenden Monomer ein. Für Polyamine, wie diejenigen, die aus einem Amin-Monomer und einem multifunktionellen Alkylbromidvernetzer gebildet werden, besitzen wünschenswerte Lösungsmittel eine hohe Dielektrizitätskonstante und schließen die Folgenden ein, ohne darauf beschränkt zu sein: Wasser, Methanol, (und alkoholische Lösungsmitteln), N,

N-Dimethylformamid, Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Methyltetrahydrofuran und Acetonitril. Die Zugabe einer Base könnte in einigen Fällen erwünscht sein.

[0092] Polymerisationsreaktionen zur Herstellung der Amin-Polymere schließen die Herstellung einer wässrigen Lösung des Amin-Monomers, wahlweise mit einem Tensid, und Zugabe einer organischen Phase, die ein organisches Lösungsmittel und wahlweise ein Tensid enthält, zu der wässrigen Phase ein. Der Vernetzer kann dann in einer Batch- oder in einer semi-kontinuierlichen Weise zugegeben werden. Zum Beispiel kann das Vernetzungsmittel der Polymerisation auf einmal zugegeben werden oder langsam über einen Zeitraum hinweg zugegeben werden.

[0093] Die Amin-Polymer-Teilchen haben einen mittleren Durchmesser von etwa 10 µm bis etwa 200 µm. Konkrete Bereiche sind diejenigen, bei denen die Amin-Polymer-Teilchen einen mittleren Durchmesser von etwa 20 µm bis etwa 200 µm, von etwa 20 µm bis etwa 150 µm oder von etwa 20 µm bis etwa 125 µm haben. Andere Bereiche schließen von etwa 35 µm bis etwa 150 µm, von etwa 35 µm bis etwa 125 µm, von etwa 50 µm bis etwa 125 µm oder von etwa 50 µm bis etwa 100 µm ein. Teilchengrößen, einschließlich mittleren Durchmessern, Verteilungen usw. können mit Techniken, die Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind, bestimmt werden. Zum Beispiel offenbart US Pharmacopeia (USP) <429> Verfahren zur Bestimmung von Partikelgrößen.

[0094] Verschiedene Amin-Polymer-Teilchen weisen auch weniger als etwa 4 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 10 µm auf; insbesondere weniger als etwa 2 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 10 µm; ganz besonders weniger als etwa 1 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 10 µm, und ganz besonders weniger als etwa 0,5 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 10 µm. In anderen Fällen sind konkrete Bereiche weniger als etwa 4 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 20 µm; weniger als etwa 2 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 20 µm; weniger als etwa 1 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 20 µm; weniger als etwa 0,5 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 20 µm; weniger als etwa 2 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 30 µm; weniger als etwa 1 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 30 µm; weniger als 1 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 30 µm; weniger als etwa 1 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 40 µm; oder weniger als etwa 0,5 Volumenprozent der Partikel mit einem Durchmesser von weniger als etwa 40 µm. In verschiedenen Ausführungsformen weist das Amin-Polymer eine Teilchengrößenverteilung auf, wobei nicht mehr als etwa 5 Volumen-% der Teilchen einen Durchmesser von weniger als etwa 30 µm (d. h. $D(0,05) < 30 \mu\text{m}$) aufweisen, nicht mehr als etwa 5 Volumen-% der Partikel einen Durchmesser größer als etwa 250 µm (d. h. $D(0,05) > 250 \mu\text{m}$) aufweisen und mindestens etwa 50 Volumen-% der Teilchen einen Durchmesser im Bereich von etwa 70 bis etwa 150 µm aufweisen.

[0095] Die Teilchengrößenverteilung des Amin-Polymers kann als Spanne beschrieben werden. Die Spanne der Teilchenverteilung ist definiert als $(D(0,9)-D(0,1))/D(0,5)$, wobei $D(0,9)$ der Wert ist, bei dem 90% der Teilchen einen Durchmesser unter diesem Wert aufweisen, $D(0,1)$ der Wert ist, bei dem 10% der Teilchen einen Durchmesser unter diesem Wert aufweisen, und $D(0,5)$ ist der Wert, bei dem 50% der Teilchen einen Durchmesser über diesem Wert und 50% der Teilchen einen Durchmesser unter diesem Wert, gemessen mit Laserdiffraktion, aufweisen. Die Spanne der Teilchenverteilung beträgt typischerweise von etwa 0,5 bis etwa 1, von etwa 0,5 bis etwa 0,95, von etwa 0,5 bis etwa 0,90 oder von etwa 0,5 bis etwa 0,85. Teilchengrößenverteilungen können mit der Niro-Methode Nr. A 8 d (überarbeitet im September 2005), erhältlich von GEA Niro, Dänemark, mit dem Malvern Mastersizer gemessen werden.

[0096] Es wurde nun festgestellt, dass bei der Verwendung der Amin-Polymere und der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine Einmal-pro-Tag-Dosis im Wesentlichen äquivalent zu einer Zweimal-pro-Tag-Dosis ist, die auch im Wesentlichen äquivalent zu einem Dreimal-pro-Tag-Dosis ist. Im Allgemeinen weist die Einmal-pro-Tag- oder Zweimal-pro-Tag-Verabreichung einer täglichen Menge des Polymers oder der Zusammensetzung eine Gallensäureentfernung auf, die nicht statistisch signifikant verschieden ist von der Entfernung des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung in der gleichen Menge, die dreimal pro Tag verabreicht wird.

[0097] Darüber hinaus ist die Erfindung auf Verfahren zur Entfernung von Gallensäuren aus einem tierischen Probanden durch Verabreichung eines Amin-Polymers oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein Amin-Polymer umfasst, gerichtet, wobei weniger als 25% der Probanden, die das Polymer oder die Zusam-

mensetzung einmal pro Tag einnehmen, milde oder mäßige gastrointestinale Nebenwirkungen bei einer Dosis von 6,0 g/Tag oder weniger erfahren. Gastrointestinale Nebenwirkungen können Blähungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Verstopfung, Stomatitis, Übelkeit und/oder Erbrechen einschließen. In einigen Aspekten wird das Polymer oder die Zusammensetzung zweimal pro Tag verabreicht und weniger als 25% der Probanden, die das Polymer oder die Zusammensetzung zweimal pro Tag einnehmen, erfahren milde oder mäßige gastrointestinale Nebenwirkungen. In einigen Fällen erfahren die Probanden, die das Polymer oder die Zusammensetzung einmal pro Tag oder zweimal pro Tag einnehmen keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die Amin-Polymere oder die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung weisen etwa 50% oder mehr Verträglichkeit gegenüber dem gleichen Polymer oder der gleichen Zusammensetzung in der gleichen täglichen Menge, die dreimal täglich verabreicht wird, auf. Zum Beispiel für jeweils zwei Patienten, die die Verabreichung des Polymers dreimal pro Tag gut vertragen, gibt es mindestens einen Patienten, der die Verabreichung des Polymers einmal pro Tag oder zweimal pro Tag gut verträgt.

[0098] Wenn die Verabreichung gut vertragen wird, sollte der Proband höchstens eine geringe oder keine wesentliche Dosisveränderung oder kein Absetzen der Dosis vornehmen. In einigen Ausführungsformen bedeutet gut vertragen, dass es keine offensichtliche Dosis-Wirkungs-Beziehung für gastrointestinale Nebenwirkungen gibt. In einigen dieser Ausführungsformen bedeutet gut vertragen, dass die folgenden gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht von einer statistisch signifikanten Anzahl an Probanden berichtet werden, einschließlich derjenigen Wirkungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Blähungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Verstopfung, Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen.

[0099] In anderen Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Entfernung von Gallensäuren aus dem Gastrointestinaltrakt eines tierischen Probanden, der dessen bedarf, bereit, das das Verabreichen einer wirksamen Menge eines Amin-Polymers oder einer Zusammensetzung, die ein Amin-Polymer umfasst, umfasst, wobei das Polymer oder die Zusammensetzung so gut vertragen wird wie das Verabreichen der im Wesentlichen gleichen Menge des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung dreimal pro Tag. In einigen Fällen erfährt der Proband eine Hypercholesterinämie und somit behandelt das Verfahren Hypercholesterinämie. In anderen Fällen senkt das Verfahren Serumcholesterin.

[0100] Ohne an eine bestimmte Theorie gebunden zu sein, ergibt sich die Verträglichkeit des Polymers oder der Zusammensetzung, die die Polymere umfasst, aus den physikalischen Eigenschaften, die die Amin-Polymere besitzen können, einschließlich einer Viskosität, wenn sie von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 2.500.000 Pa·s, von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 2.000.000 Pa·s, von etwa 10.000 Pa·s bis 1.500.000 Pa·s, von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 1.000.000 Pa·s, von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 500.000 Pa·s oder von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 250.000 Pa·s, von etwa 30.000 Pa·s bis etwa 3.000.000 Pa·s, von etwa 30.000 Pa·s bis etwa 2.000.000 Pa·s oder von etwa 30.000 Pa·s bis etwa 1.000.000 Pa·s hydratisiert und sedimentiert werden, wobei die Viskosität bei einer Scherrate von $0,01 \text{ s}^{-1}$ gemessen wird. Diese Viskosität wird an einem nassen Polymer gemessen, das durch gründliches Mischen des Polymers mit einem leichten Überschuss an künstlichem Darmsaft (USP <26>), Sedimentieren lassen der Mischung für 3 Tage bei 37°C und Dekantieren von freier Flüssigkeit von dem sedimentierten nassen Polymer hergestellt wird. Die stationäre Scherviskosität dieses nassen Polymers kann mit einem Bohlin VOR-Rheometer (erhältlich von Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) oder gleichwertig mit einer parallelen Plattengeometrie (obere Platte mit 15 mm Durchmesser und unteren Platte mit 30 mm Durchmesser werden und einem Spalt zwischen den Platten von 1 mm) bei einer Temperatur bei 37°C bestimmt werden.

[0101] Die Amin-Polymere können ferner eine hydratisierte und sedimentierte Fließspannung von etwa 150 Pa bis etwa 4000 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 3000 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 2500 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 1500 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 1000 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 750 Pa oder von etwa 150 Pa bis etwa 500 Pa, von etwa 200 Pa bis etwa 4000 Pa, von etwa 200 Pa bis etwa 2500 Pa, von etwa 200 Pa bis etwa 1000 Pa oder von 200 Pa bis etwa 750 Pa aufweisen. Sweep-Messungen der dynamischen Beanspruchung (d. h. Fließspannung) können unter Verwendung eines Reologica STRESSTECH Rheometer (erhältlich von Reologica Instruments AB, Lund, Schweden) oder gleichwertig in einer dem fachmann auf dem Gebiet bekannten Weise durchgeführt werden. Diese Rheometer hat auch eine parallelen Plattengeometrie (obere Platte mit 15 mm Durchmesser, die untere Platte mit 30 mm Durchmesser und einem Spalt zwischen den Platten von 1 mm) und die Temperatur wird bei 37°C gehalten. Eine konstante Frequenz von 1 Hz mit zwei Integrationsperioden kann verwendet werden, wenn die Scherspannung von 1 bis 10^4 Pa erhöht wird

[0102] Die Amin-Polymere, die in dieser Erfindung verwendet werden, können auch eine wünschenswerte Kompressibilität und Schüttdichte, wenn sie in Form eines trockenen Pulvers vorliegen, besitzen. Einige der Teilchen der Amin-Polymere in trockener Form besitzen eine Schüttdichte von etwa $0,8 \text{ g/cm}^3$ bis etwa $1,5 \text{ g/cm}^3$

cm³, von etwa 0,82 g/cm³ bis etwa 1,5 g/cm³, von etwa 0,84 g/cm³ bis etwa 1,5 g/cm³, von etwa 0,86 g/cm³ bis etwa 1,5 g/cm³, von etwa 0,8 g/cm³ bis etwa 1,2 g/cm³ oder von etwa 0,86 g/cm³ bis etwa 1,2 g/cm³. Die Schüttdichte wirkt sich auf das Volumen des Amin-Polymers, das zur Verabreichung an einen Patienten erforderlich ist. Zum Beispiel bedeutet eine höhere Schüttdichte, dass ein geringeres Volumen die gleiche Gramm-menge an Amin-Polymer bereitstellt. Das geringere Volumen kann die Compliance der Patienten verbessern, indem der Patient bei der Auffassung belassen wird, aufgrund des geringeren Volumens eine geringere Menge einzunehmen.

[0103] Ein Pulver, das aus den Teilchen des Amin-Polymers in trockener Form besteht, weist einen Komprimierbarkeitsindex von etwa 3 bis etwa 30, von etwa 3 bis etwa 25, von etwa 3 bis etwa 20, von etwa 3 bis etwa 15, von etwa 3 bis etwa 13, von etwa 5 bis etwa 25, von etwa 5 bis etwa 20 oder von etwa 5 bis etwa 15 auf. Der Komprimierbarkeitsindex wird als $100 \cdot (TD - BD) / TD$ definiert, wobei BD bzw. TD die Schüttdichte bzw. die Klopfdichte ist. Die Schüttdichte (BD) und die Klopfdichte (TD) werden verwendet, um einen Komprimierbarkeitsindex (CI) zu berechnen. Standardisierte Verfahren für diese Messung werden als USP <616> festgelegt. Eine Menge des Pulvers wird in einen Messzylinder eingewogen. Die Masse M und das ursprüngliche (lose gepackt) Volumen V_0 werden notiert. Der Zylinder wird dann auf eine Vorrichtung gestellt, die den Zylinder auf eine Höhe von 3 mm $\pm 10\%$ mit einer Rate von 250 mal (Taps) pro Minute anhebt und wieder fallen lässt. Das Volumen wird nach 500 Taps und dann wieder nach weiteren 750 Taps (1250 gesamt) gemessen. Wenn die Differenz der Volumina nach 500 und 1250 Taps weniger als 2% beträgt, dann wird das Endvolumen als V_f erfasst und das Experiment ist abgeschlossen. Ansonsten wird das Tapping in Schritten von jeweils 1250 Taps wiederholt, bis die Volumenänderung vor und nach dem Tapping weniger als 2% beträgt. Die folgenden Angaben werden aus den Daten berechnet:

$$\text{Schüttdichte (BD)} = M/V_0$$

$$\text{Klopfdichte (TD)} = M/V_f$$

$$\text{Komprimierbarkeitsindex (CI, auch Carr-Index genannt)} = 100 \cdot (TD - BD) / TD.$$

[0104] Die Pulverform der Amin-Polymere setzt sich in ihr kleinstes Volumen leichter als Polymere die üblicherweise zur Behandlung von Hypercholesterinämie eingesetzt werden. Dies macht den Unterschied zwischen der Schüttdichte und der Klopfdichte (gemessene Pulverdichte nach Tapping einer bestimmte Anzahl von Malen) von etwa 3% bis etwa 30%, von etwa 3% bis etwa 25%, von etwa 3% bis etwa 20%, von etwa 3% bis etwa 15%, von etwa 3% bis etwa 10%, von etwa 5% bis etwa 35%, von etwa 5% bis etwa 30% oder von etwa 5% bis etwa 20% der Schüttdichte.

[0105] Die hier beschriebenen Polymere und pharmazeutischen Zusammensetzungen halten eine bedeutende Menge der gebundenen Gallensalze im gesamten Dünndarm fest, und genauer gesagt werden die durch das Polymer gebundene Gallensalze werden nicht vor dem Eintritt in den Dickdarm oder der Ausscheidung des Polymers im Stuhl freigesetzt. Der Begriff „bedeutende Menge“, wie hier verwendet, soll nicht bedeuten, dass die gesamte Menge des gebundenen Gallensalzes vor der Ausscheidung im Stuhl oder dem Eintritt in Dickdarm festgehalten wird. Eine ausreichende Menge der gebundenen Gallensalze wird festgehalten, so dass ein therapeutischer und/oder prophylaktischer Nutzen erhalten wird. Zum Beispiel kann es ausreichend sein, dass ein Polymer Gallensäuren festhält, so dass es einen signifikanten Anstieg in der Menge an Gallensäuren gibt, die in den Dickdarm eintreten. Die Gallensäuren können dann aus dem Polymer freigesetzt werden, können aber immer noch im Wesentlichen intakt oder als Metaboliten im Stuhl ausgeschieden werden und sind somit für die Zwecke dieser Erfindung ausreichend festgehalten worden. Die Retention von Gallensäuren kann durch die Messung der Mengen an Gallensäuren im Stuhl oder in Dickdarmspiraten oder -extrakten über den Ausgangswerten (d. h. über der Menge an Gallensäuren, die im Stuhl festgehalten werden, wenn kein Polymer an den tierischen Probanden verabreicht wird) gemessen werden. Konkrete Mengen von gebundenen Gallensalzen, die festgehalten werden können, liegen im Bereich von etwa 5% bis etwa 100% über den Ausgangswerten. Das Polymer oder die pharmazeutische Zusammensetzung sollte mindestens etwa 5% der gebundenen Gallensalze festhalten, insbesondere mindestens etwa 10%, ganz besonders mindestens etwa 25% und am meisten bevorzugt mindestens etwa 50% der gebundenen Gallensalze über den Ausgangswerten festhalten. Die Retention von Gallensäuren durch das Polymer kann entweder direkt durch In-vitro-Verfahren oder indirekt durch In-vivo-Verfahren berechnet werden. Die Retentionsdauer liegt in der Regel in dem Zeitraum, in dem das Polymer oder die Zusammensetzung therapeutisch oder prophylaktisch verwendet wird. Wenn das Polymer oder die Zusammensetzung zur Bindung und Entfernung von Gallensalzen aus dem Gastrointestinaltrakt verwendet wird, entspricht die Retentionsdauer der Verweildauer des Polymers oder der

Zusammensetzung im Gastrointestinaltrakt oder die durchschnittliche Verweilzeit des Polymers oder der Zusammensetzung im Dünndarm.

[0106] Die hier beschriebenen Polymere und pharmazeutischen Zusammensetzungen können zu einem erhöhten Verhältnis von primären zu sekundären Gallensäuren, die über den Stuhl ausgeschieden werden, führen. Gallensäuren können nach dem Ort ihrer Synthese und Modifikation charakterisiert werden; primäre Gallensäuren (beispielsweise Cholsäure und Chenodeoxycholsäure) werden in Hepatozyten aus Cholesterin synthetisiert und sekundäre oder tertiäre Gallensäuren (beispielsweise Deoxycholsäure und Lithocholsäure) sind die Produkte einer bakteriellen Dehydroxylierung im terminalen Ileum und Dickdarm. Primäre Gallensäuren können dekonjugiert und/oder dehydroxyliert werden, um sie in sekundäre oder tertiäre Gallensäuren umzuwandeln; beispielsweise Deoxycholat (aus Cholat) und Lithocholat (aus Chenodeoxycholat). Eine Änderung in dem Verhältnis von ausgeschiedenen Gallensäuren in Richtung primärer oder nicht metabolisierter Gallensäuren ist ein Maß für die In-vivo-Retention von Gallensäuren durch Polymere. Die Amin-Polymere können bei einer In-vivo-Messung im Durchschnitt mindestens 11% primäre Gallensäuren im Stuhl bezogen auf die Gesamtgallensäuren im Stuhl produzieren. In verschiedenen Ausführungsformen binden die Amin-Polymere mindestens 15% oder mindestens 20% primäre Gallensäuren im Stuhl bezogen auf die Gesamtgallensäuren im Stuhl.

[0107] Im Allgemeinen werden die Amin-Polymere nicht signifikant aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Je nach der Größenverteilung der Amin-Polymer-Teilchen können möglicherweise klinisch unbedeutende Mengen an Polymeren resorbiert werden. Genauer gesagt, etwa 90% oder mehr des Polymers wird nicht resorbiert, etwa 95% oder mehr wird nicht resorbiert, noch genauer gesagt wird etwa 97% oder mehr nicht resorbiert, und ganz genau gesagt wird etwa 98% oder mehr des Polymers nicht resorbiert.

[0108] Die Amin-Polymere können zur Entfernung von Gallensalzen aus einem tierischen Probanden durch Verabreichen einer wirksamen Menge des Polymers an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, verwendet werden. Die Gallensalze können durch das Amin-Polymer gebunden und festgehalten werden und dann aus dem Gastrointestinaltrakt über den Stuhl entfernt werden. Die Amin-Polymere können ferner zur Senkung von Serum-LDL-Cholesterin oder Serum-Nicht-HDL-Cholesterin in einem tierischen Probanden verwendet werden. In einigen Fällen kann das mittlere Serum-LDL um mindestens 15%, mindestens 20%, mindestens 25%, mindestens 30% oder mehr nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer in einer täglichen Dosis, bei der der Proband keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen erfährt, verringert werden. In einigen Fällen beträgt die tägliche Dosis des Amin-Polymers etwa 6,0 g/Tag, 5,0 g/Tag, 4,0 g/Tag, 3,0, 2,5 oder 2,0 g/Tag oder weniger.

[0109] Die Amin-Polymere können ferner zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei einem Menschen mit Diabetes Mellitus Typ II verabreicht werden. Vorzugsweise kann bei der Behandlung eines menschlichen Probanden mit Diabetes Mellitus Typ II das glykierte Hämoglobin (Hb_{A1c}) um mindestens 0,5%, mindestens 0,6%, mindestens 0,7%, mindestens 0,8%, mindestens 0,9%, mindestens 1,0% oder mehr nach 18, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer täglichen Dosis, bei der Proband keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen erfährt, verringert werden. In einigen Fällen beträgt die tägliche Dosis des Amin-Polymers etwa 6,0 g/Tag, 5,0 g/Tag, 4,0 g/Tag, 3,0, 2,5 oder 2,0 g/Tag oder weniger. Der Nüchternblutzucker kann auch um mindestens 14 mg/dL (0,8 mmol/L), mindestens 16 mg/dL (0,9 mmol/L), mindestens 18 mg/dL (1 mmol/L), mindestens 20 mg/dL (1,1 mmol/L) oder mehr nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer täglichen Dosis, bei der Proband keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen erfährt, verringert werden. In einigen Fällen beträgt die tägliche Dosis des Amin-Polymers etwa 6,0 g/Tag, 5,0 g/Tag, 4,0 g/Tag, 3,0, 2,5 oder 2,0 g/Tag oder weniger.

[0110] Ferner können die Amin-Polymeren zur Linderung, Behandlung oder Verlangsamung der Progression der Alzheimerschen Krankheit verwendet werden.

[0111] Die Amin-Polymere können auch zur Behandlung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis, des cholestatischen Pruritus, des Reizdarmsyndroms mit Durchfall (IBS-D), der idiopathischen Gallensäure-Malabsorption, des genetischem oder angeborenem Fibroblastenwachstumsfaktor 19 (FGF19)-Mangels oder einer Kombination davon verwendet werden. Wenn die Amin-Polymere zur Behandlung des cholestatischen Pruritus verwendet werden, können sie in Kombination mit einem oralen oder topischen Antipruritikum verwendet werden, beispielsweise einem Antihistaminikum, einem Corticosteroid, einem Lokalanästhetikum, einem Gegenreizmittel, einem Opioid, einem Opioidrezeptor-Antagonisten oder anderen Therapien einschließlich, aber nicht beschränkt auf Crostamon, Doxepin, Mirtazapin, Capsaicin, Tacrolimus, Linolsäure, Gabapentin, Aktivkohle, Thalidomid, Naltrexon, Erythropoietin, Nicergolin, Naltrexon, Nalmefen, Butorphanol, Naloxon, Rifampin, Ond-

ansetron, Ursodeoxycholat, S-Adenosyl-L-Methionin, serotoninselektiven Wiederaufnahmeinhibitoren, Phenobarbital, Dronabinol, Phototherapie oder eine Kombination davon.

[0112] Wenn die Amin-Polymere zur Behandlung von IBS-D verwendet werden, können sie in Kombination mit Antidiarrhöika wie Opiaten, Opioid oder Opioid-Analoga einschließlich Loperamid, Codein, Diphenoxylat, Serotoninrezeptor-Antagonisten wie Alosetron, Ramosetron und Cilansetron, serotonin-selektiven Wiederaufnahmeinhibitoren, trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin und Desipramin oder Medikamenten, die Serotonin (5-HT)-Spiegel senken, krampflösende Medikamente, einschließlich Anticholinergika wie Hyoscyamin oder Dizyklomin, Chloridsekretionsblocker wie Crofelemer und Probiotika verwendet werden.

[0113] Wie hier verwendet, kann ein tierischer Proband ein Mensch oder ein anderer Säuger sein, der entweder der Gallensalzentfernung, der Senkung des Serum-LDL-Cholesterins oder der Nicht-HDL-Cholesterinkonzentration, der Erhöhung des HDL-C oder der Verbesserung der glykämischen Kontrolle bedarf.

[0114] Die hier beschriebenen Verfahren, Polymere und Zusammensetzungen sind zur Entfernung von Gallensalzen aus einem tierischen Probanden brauchbar, wobei der Proband einer solchen Gallensalzentfernung bedarf. Zum Beispiel profitieren Patienten, die an Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie leiden, von einer solchen Gallensalzentfernung. Die hier beschriebenen Verfahren gelten für diesen Patienten unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung die Ursache des hohen Cholesterinspiegels im Serum oder der Notwendigkeit für die Gallensäureentfernung ist.

[0115] Die Amin-Polymere können einmal, zweimal oder dreimal täglich verabreicht werden. Wenn das Amin-Polymer einmal täglich verabreicht wird, kann es unmittelbar vor, mit oder unmittelbar nach der größten Mahlzeit des Tages verabreicht werden. Wenn es einmal täglich verabreicht wird, kann es im Zusammenhang mit der durchschnittlich während eines Zeitraums von 24 Stunden größten Freisetzung von Gallensäuren aus der Gallenblase, die typischerweise am Morgen stattfindet, verabreicht werden. Es ist ferner bevorzugt, dass das Amin-Polymer mindestens 3 Stunden vor oder nach einem Mittel, das eine nachteilige Wechselwirkung mit den Amin-Polymeren haben könnte, verabreicht wird.

[0116] Das Dosierungsschema zur Behandlung der Hypercholesterinämie, der Atherosklerose, des Diabetes, der Alzheimerschen Krankheit, der nicht-alkoholischen Steatohepatitis, des cholestatischen Pruritus, der IBS-D, der idiopathischen Gallensäure-Malabsorption oder zur Verringerung des Plasmacholesterins mit der Kombinationstherapie und pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kann unter Berücksichtigung einer Vielzahl von Faktoren ausgewählt werden. Dazu gehören der Typ, das Alter, das Gewicht, das Geschlecht, die Ernährung und der medizinische Zustand des Patienten, die Schwere der Krankheit, der Verabreichungsweg, die pharmakologische Betrachtung wie die Aktivität, die Wirksamkeit, die Pharmakokinetik- und Toxikologieprofile der jeweils eingesetzten Verbindung, ob ein Drug-Delivery-System verwendet wird und ob das Amin-Polymer als Teil einer Arzneimittelkombination verabreicht wird. Somit kann das tatsächlich eingesetzte Dosierungsschema sehr weitgefächert variieren.

[0117] Die anfängliche Behandlung eines Patienten, der an einer hyperlipidämischen Krankheit, wie Hypercholesterinämie und/oder Atherosklerose, leidet, kann mit den oben angegebenen Dosierungen beginnen. Die Behandlung sollte im Allgemeinen nach Bedarf über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis mehreren Monaten oder Jahren fortgesetzt werden, bis die Krankheit unter Kontrolle ist oder geheilt wurde. Patienten, die sich einer Behandlung mit den hier offenbarten Amin-Polymeren unterziehen, können routinemäßig überwacht werden, zum Beispiel durch die Messung des Serum-LDL und der Gesamtcholesterinspiegel durch eines der im Stand der Technik bekannten Verfahren, um die Wirksamkeit der Kombinationstherapie zu bestimmen. Die wiederholte Auswertung dieser Daten gestattet eine Modifizierung des Behandlungsschemas während der Therapie, so dass optimal wirksame Mengen von jeder Art von Mittel zu jedem beliebigen Zeitpunkt verabreicht werden und so dass die Behandlungsdauer ebenfalls bestimmt werden kann. Auf diese Weise kann das Behandlungsschema/Dosierungsschema rational über den Verlauf der Therapie modifiziert werden, so dass die geringste Menge an Amin-Polymer und wahlweise an Kombinationstherapie verabreicht wird, so dass die Verabreichung nur so lange wie nötig fortgesetzt wird, um die hyperlipidämische Krankheit, wie Hypercholesterinämie und Atherosklerose, erfolgreich zu behandeln.

[0118] Falls erforderlich können die Amin-Polymere oder pharmazeutischen Zusammensetzungen in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln verabreicht werden. Die Auswahl der therapeutischen Mittel, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen gemeinsam verabreicht werden können, wird zum Teil von der zu behandelnden Krankheit abhängen. Zum Beispiel können verschiedene Mittel mit dem Amin-Polymer verabreicht werden, einschließlich Mittel, die zur Reduzierung des Serum-LDL-Cholesterins oder Nicht-HDL-Cholesterins

sterins verwendet werden, die einen Hydroxymethyl-Glutaryl-Coenzym A (HMG CoA)-Reduktaseinhibitor, ein Fibrat, einen Cholesterin-Absorptionsinhibitor, Niacin (d. h. Nicotinsäure oder Derivate davon), ein Phytosterol, einen intestinalen Lipaseinhibitor, einen intestinalen oder sekretierter Phospholipase A2-Inhibitor, Inhibitoren der Synthese oder der normalen Aktivität von Apo B100, Agonisten der Synthese oder der normalen Aktivität von ApoA oder ein beliebiges Mittel, das die Cholesterinabsorption oder den Cholesterinstoffwechsel moduliert oder eine Kombination davon umfassen. In einigen Fällen umfasst der HMG-CoA-Reduktaseinhibitor ein Statin, wie Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin oder eine Kombination davon. Der Cholesterinabsorptionsinhibitor kann Ezetimib umfassen. Das Fibrat kann Bezafibrat, Ciprofibrat, Clofibrat, Gemfibrozil, Fenofibrat oder eine Kombination davon sein. Der intestinale Lipaseinhibitor kann Orlistat umfassen. In einigen Fällen können die Amin-Polymere oder die pharmazeutischen Zusammensetzungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor und Niacin (z. B. Lovastatin und Niacin) oder einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor und einem Cholesterinabsorptionsinhibitor (z. B. Simvastatin und Ezetimib) oder einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor und einem intestinalen Lipaseinhibitor verabreicht werden.

[0119] In einem anderen Beispiel können andere Mittel zusammen mit dem Amin-Polymer verabreicht werden, einschließlich Mitteln zur Verhinderung oder Behandlung des Diabetes, der Fettleibigkeit oder anderer Dyslipidämien, wie einem Sulfonylharnstoff, einem Biguanidin, einem Glitazon, einem Thiazolidindion, einem Aktivator der Peroxisom-poliferatoraktivierten Rezeptoren (PPAR), einem alpha-Glucosidaseinhibitor, einem Kaliumkanalantagonisten, einem Aldose-Reduktaseinhibitor, einem Glucagonantagonisten, einem Retinoid-X-Rezeptor (RXR)-Antagonisten, einem Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)-Agonisten, einem FXR-Antagonisten, einem glucagonähnlichen Peptid-1 (GLP-1), einem GLP-1-Analogon, einem Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-IV)-Inhibitor, Amylin, einem Amylinanalogon, einem SGLT2-Inhibitor, Insulin, einem Insulinsekretagogum, einem Schilddrüsenhormon, einem Schilddrüsenhormonanalogon, einem Alpha-Glucosidaseinhibitor oder einer Kombination davon. Das Biguanidin kann Metformin, Buformin, Phenformin oder eine Kombination davon sein. Das Thiazolidindion kann Pioglitazon, Rivoglitazon, Rosiglitazon, Troglitazon oder eine Kombination davon sein. Der Sulfonylharnstoff kann Acetohexamid, Chlorpropamid, Tolbutamid, Tolazamid, Glipizid, Gliclazid, Glibenclamid, Glipizid, Glycopyramid, Glimepirid oder eine Kombination davon sein. Der DPP-IV-Inhibitor kann Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin oder eine Kombination davon sein. Das GLP-1-Analogon kann Exenatid, Liraglutid, Albiglutid oder eine Kombination davon sein. Der Alpha-Glukosidaseinhibitor kann Acarbose, Miglitol oder Voglibose sein.

[0120] Der Begriff Dyslipidämie wird dahingehend verstanden, dass er eine Abweichung in mindestens einem von Gesamtserumcholesterin, LDL-Cholesterin, Nicht-HDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin oder Triglycerid von dem, was als normal von dem National Cholesterol Education Program oder einem anderen geeigneten Komitee angesehen wird, bedeutet. In einem anderen Beispiel können andere Mittel zusammen mit dem Amin-Polymer verabreicht werden, einschließlich eines Anti-Thrombozytenmittels, eines Betablockers, eines Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Inhibitors, eines RAAS-Modulators (z. B. Angiotensinkonvertierendes-Enzyminhibitoren, Renininhibitoren, Angiotensinrezeptorblocker, Aldosteronantagonisten oder Natriumkanalblocker, einschließlich Amilorid, Triamteren, Trimethoprim und Pentamidin) oder einer Kombination davon.

[0121] Die Amin-Polymere können auch mit anderen cholesterinsenkende Mittel, wie Acifran, Azacosterol, Benfluorex, β -Benzalbutyramid, Carnitin, Chondroitinsulfat, Clomestron, Detaxtran, Dextranulfatnatrium, 5, 8, 11, 14, 17-Eicosapentaensäure, Eritadenin, Furazabol, Meglitol, Melinamid, Mytatrienediol, Ornithin, γ -Oryzanol, Pantethin, Pentaerythritetraacetat, α -Phenylbutyramid, Prioazil, Probucol, β -Sitosterol, Sultosilsäure, Piperazinsalz, Tadenol, Triparanol, Xenbucin oder einer Kombination davon verabreicht werden.

[0122] Andere Mittel, die vorteilhaft zur Behandlung in Kombination mit den Amin-Polymeren verwendet werden können, sind ein Squalenepoxidaseinhibitor, ein Squalensynthetaseinhibitor (oder Squalensynthaseinhibitor), eine Acylcoenzym A, Cholesterinacyltransferase (ACAT)-Inhibitor (einschließlich selektiver Inhibitoren von ACAT-1 oder ACAT-2 sowie Dualinhibitoren von ACAT-1 und ACAT-2), ein mikrosomaler Triglyceridtransferprotein (MTP)-Inhibitor, Probucol, ein Cholesterinabsorptionsinhibitor (z. B. Ezetimib und 1-(4-Fluorphenyl)-3(R)-3(S)-(4-fluorphenyl)-3-hydroxypropyl), 4(S)-4-Hydroxyphenol(-2-azetidinon), beschrieben in US-Pat. Nrn. 5,727,115 und 5,846,966), ein LDL-Rezeptorinduktor, ein Thrombozytenaggregationsinhibitor (z. B. ein Glycoprotein IIb/IIIa Fibrinogenrezeptorantagonist), Aspirin, Vitamin B₆ (oder Pyridoxin), Vitamin B₁₂ (oder Cyanocobalamin), ein wasserlösliches pharmazeutisches Salz oder Ester der Folsäure (z. B. Natriumsalz und das Methylglucaminsalz), ein antioxidatives Vitamin (z. B. Vitamin C und E und beta-Carotin) oder einer Kombination davon.

[0123] Der Begriff „Behandlung“, wie hier verwendet, schließt die Erzielung eines therapeutischen Nutzens ein. Unter therapeutischem Nutzen versteht man die Eradikation, Linderung oder Vorbeugung der zugrunde liegenden Erkrankung, die behandelt wird. Zum Beispiel schließt therapeutischer Nutzen bei einem Hypercholesterinämiepatienten die Eradikation oder Linderung der zugrunde liegenden Hypercholesterinämie ein. Außerdem wird ein therapeutischer Nutzen durch die Eradikation, Linderung oder Prävention von einem oder mehreren der physiologischen Symptome, die mit der zugrunde liegenden Erkrankung verbunden sind, erreicht, so dass eine Verbesserung der Patienten beobachtet wird, ungeachtet dessen, dass der Patient noch von der zugrunde liegenden Krankheit betroffen sein kann. In einigen Behandlungsschemata kann das erfindungsgemäße Amin-Polymer oder die erfindungsgemäße Zusammensetzung an einem Patienten verabreicht werden, der der Gefahr einer Entwicklung von Hypercholesterinämie oder Diabetes ausgesetzt ist oder an einem Patienten, der ein oder mehrere der physiologischen Symptome von Hypercholesterinämie oder Diabetes berichtet, selbst wenn eine Diagnose Hypercholesterinämie oder Diabetes noch nicht gestellt worden ist.

[0124] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung schließen Zusammensetzungen ein, in denen die Amin-Polymere in einer wirksamen Menge vorhanden sind, d. h., in einer Menge, die zur Erreichung eines therapeutischen oder prophylaktischen Nutzens wirksam ist. Die tatsächliche Menge, die bei einer bestimmten Anwendung wirksam ist, hängt vom Patienten (z. B. Alter, Gewicht usw.), der zu behandelnden Krankheit und der Art der Verabreichung ab. Die Bestimmung einer wirksamen Menge liegt sehr wohl innerhalb der Fähigkeiten von Fachleuten auf dem Gebiet, insbesondere im Lichte der hier dargelegten Offenbarung. Die wirksame Menge zur Verwendung beim Menschen kann aus Tiermodellen abgeschätzt werden. Zum Beispiel kann eine Dosis für Menschen formuliert werden, um Gastrointestinalkonzentrationen zu erreichen, die sich bei Tieren als wirksam erwiesen haben. In verschiedenen Ausführungsformen nimmt der menschliche Patient etwa 0,5 g bis etwa 10 g pro Tag, vorzugsweise etwa 0,5 g bis etwa 5 g pro Tag, besonders bevorzugt etwa 0,5 g bis etwa 3 g pro Tag, etwa 0,5 g bis etwa 2,5 g pro Tag und am meisten bevorzugt etwa 0,5 g bis etwa 2,0 g pro Tag.

[0125] Die hier beschriebenen Polymere und Zusammensetzungen können als Lebensmittel und/oder Zusatzstoffe in Lebensmitteln verwendet werden. Sie können den Nahrungsmitteln vor dem Verzehr oder während der Verpackung zugesetzt werden.

[0126] Die hier beschriebenen Amin-Polymere oder pharmazeutisch annehmbaren Salze davon oder Zusammensetzungen können an den Patienten auf einer Vielzahl von Wegen oder in einer Vielzahl von Verabreichungsmodi abgegeben werden. Die am meisten bevorzugten Verabreichungswege sind oral, intestinal oder rektal. Rektale Verabreichungswege sind Fachleuten auf dem Gebiet bekannt. Intestinale Verabreichungswege beziehen sich im Allgemeinen auf die Verabreichung direkt in ein Segment des Gastrointestinaltrakts, z. B. durch ein Gastrointestinalrohr oder durch ein Stoma. Der am meisten bevorzugte Verabreichungsweg ist oral.

[0127] Die Polymere (oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon) können per se oder in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, wobei die aktive(n) Verbindung(en) als Beimengung oder als Mischung mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen vorliegt. Pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung können in üblicher Weise mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen, die Träger, Verdünnungsmittel und Hilfsmittel umfassen, die die Verarbeitung der aktiven Verbindungen zu Präparaten, die physiologisch verwendet werden können, erleichtern, formuliert werden. Die richtige Zusammensetzung hängt von dem gewählten Verabreichungsweg ab.

[0128] Für die orale Verabreichung können die erfindungsgemäßen Polymere oder Zusammensetzungen leicht durch Vereinen des Polymers oder der Zusammensetzung mit im Stand der Technik wohl bekannten pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen formuliert werden. Solche Hilfsstoffe gestatten es den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Pulver, Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Flüssigkeiten, Gele, Sirupe, Aufschlammungen, Suspensionen, Oblaten und dergleichen für die orale Einnahme durch einen zu behandelnden Patienten formuliert zu werden. Pharmazeutische Präparate zur oralen Verwendung können als fester Hilfsstoff erhalten werden, gegebenenfalls Zerreiben einer erhaltenen Mischung und Verarbeiten der Mischung von Granulaten nach Zugabe geeigneter Hilfsstoffe, falls gewünscht, um Tabletten oder Drageekerne zu erhalten. Geeignete Hilfsstoffe sind insbesondere Füllstoffe wie Zucker, einschließlich Lactose oder Saccharose; Cellulosepräparate, wie zum Beispiel Maisstärke, Weizenstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon (PVP); und verschiedene, im Stand der Technik bekannte Aromastoffe. Falls gewünscht, können Sprengmittel hinzugefügt werden, wie das vernetzte Polyvinylpyrrolidon, Agar oder Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat.

[0129] Zusätzlich kann die Amin-Polymerzusammensetzung ein oder mehrere fettlösliche Vitamine, wie Vitamin A, D, E, K oder eine Kombination davon umfassen. Eine Menge an fettlöslichem Vitamin kann der Zusammensetzung hinzugefügt werden, die ausreicht, um die täglich mit der Nahrung aufzunehmende Menge zuzuführen (d. h. die Referenztagesdosis (RDI)), die derzeit 3000 IE, 400 IE, 30 IE bzw. 80 µg für Vitamin A, D, E bzw. K beträgt.

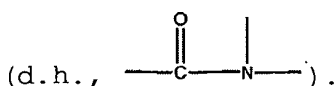
[0130] In verschiedenen Ausführungsformen macht der Wirkstoff (z. B. Polymer) über etwa 20%, insbesondere mehr als etwa 50%, ganz besonders über etwa 75% und vor allem mehr als etwa 90 Gew.-% der oralen Dosierungsform aus, wobei der Rest geeigneten Hilfsstoff bzw. geeignete Hilfsstoffe umfasst.

[0131] Die Amin-Polymere oder pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form einer Kautablette oder einer im Mund zerfallenden Tablette, einer Flüssigkeit, eines Pulvers, eines Pulvers, das in einem Beutel enthalten ist, einer Weichgelatine kapsel oder einer Hartgelatine kapsel verabreicht werden. In einigen Ausführungsformen werden die erfindungsgemäßen Polymere als pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von flüssigen Zusammensetzungen bereitgestellt. In verschiedenen Ausführungsformen enthält die pharmazeutische Zusammensetzung ein Amin-Polymer, das in einem geeigneten flüssigen Hilfsstoff dispergiert ist. Geeignete flüssige Hilfsstoffe sind im Stand der Technik bekannt, siehe z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences.

[0132] Eine wirksame Menge der erfindungsgemäßen Polymere können einem tierischen Probanden in weniger als vier Einheitsdosen pro Tag, wie in weniger als vier Tabletten pro Tag verabreicht werden. Die „Dosierungseinheit“ oder „Einheitsdosis“ ist eine Tablette, Kapsel oder andere orale Darreichungsform, die eine Menge an Amin-Polymer enthält. Das Polymer wird im Allgemeinen in 4, 3, 2 oder 1 Einheitsdosen über einem Zeitraum von 24 Stunden verabreicht, wodurch der Proband in Behandlung eine Tagesdosis des Polymers erhält.

[0133] Sofern nicht anders angegeben, ist eine „Alkyl“-Gruppe, wie hier allein oder als Teil einer anderen Gruppe beschrieben, ein wahlweise substituiertes, lineares, gesättigtes, monovalentes Kohlenwasserstoffradikal, das von einem bis zwanzig Kohlenstoffatome und vorzugsweise ein bis zwölf Kohlenstoffatome enthält oder ein wahlweise substituiertes, verzweigtes, gesättigtes, monovalentes Kohlenwasserstoffradikal, das drei bis zwanzig Kohlenstoffatome und vorzugsweise drei bis acht Kohlenstoffatome enthält. Beispiele für unsubstituierte Alkylgruppen schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, n-Pentyl, t-Pentyl und dergleichen ein.

[0134] Der Begriff „Amid“, wie hier verwendet, bedeutet eine bivalente (d. h. difunktionelle) Amidbindung



[0135] Der Begriff „Aryl“, wie hier allein oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezeichnet ein wahlweise substituiertes, monovalentes, aromatisches Kohlenwasserstoffradikal, vorzugsweise eine monovalente, monozyklische oder bicyklische Gruppe, die von 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Ringteil enthält, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Biphenyl oder substituiertes Naphthyl. Phenyl und substituiertes Phenyl sind die bevorzugteren Arylgruppen. Der Begriff „Aryl“ schließt auch Heteroaryl ein.

[0136] Der Begriff „Cycloalkyl“, wie hier verwendet, bezeichnet wahlweise ein wahlweise substituiertes, zyklisches, gesättigtes, monovalentes, verbrücktes oder nicht verbrücktes Kohlenwasserstoffradikal, das von drei bis acht 3-8 Kohlenstoffatome in einem Ring und bis zu 20 Kohlenstoffatome in einer aus mehreren Ringen bestehenden Gruppe enthält. Beispielhafte unsubstituierte Cycloalkylgruppen schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Adamantyl, Norbornyl und dergleichen ein.

[0137] Der Begriff „-en“, wie als Suffix als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezeichnet ein bivalentes Radikal, in dem ein Wasserstoffatom von jedem der beiden endständigen Kohlenstoffatome der Gruppe, oder wenn die Gruppe zyklisch ist, von jeweils zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen im Ring entfernt worden ist. Zum Beispiel bezeichnet Alkylen eine bivalente Alkylengruppe, wie beispielsweise Methylen(-CH₂-) oder Ethylen(-CH₂CH₂-) und Arylen bezeichnet eine bivalente Arylgruppe, wie beispielsweise o-Phenylene, m-Phenylene oder p-Phenylene. Zur Klarstellung, der Zusatz des Suffix -en beabsichtigt nicht, die Bedeutung des Hauptworts

zu ändern, außer ein bivalentes Radikal zu bezeichnen. Als Fortsetzung des obigen Beispiels bezeichnet Alkyl somit ein wahlweise substituiertes, lineares, gesättigtes, bivalentes Kohlenwasserstoffradikal.

[0138] Der Begriff „Ether“, wie hier verwendet, bedeutet eine bivalente (d. h. difunktionelle) Etherbindung (d. h. -O-).

[0139] Der Begriff „Ester“, wie hier verwendet, bedeutet eine bivalente (d. h. difunktionelle) Esterbindung (d. h. -C(O)O-).

[0140] Der Begriff „Heteroaryl“, wie hier allein oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezeichnet einen wahlweise substituiertes, einwertige, monozyklisches, oder bityklisches, aromatisches Radikal mit 5 bis 10 Ringatomen in protonierter oder unprotonierter Form, wobei ein oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Ringatome Heteroatome sind, die unabhängig voneinander aus N, O und S ausgewählt sind, und die restlichen Ringatome Kohlenstoff sind. Beispielhafte Heteroaryleinheiten schließen Benzofuranyl, Benzo[d]thiazolyl, Benzo[d]thiazolium, Isochinoliny, Isochinolinium, Chinoliny, Chinolinium, Thiophenyl, Imidazolyl, Imidazolium, Oxazolyl, Oxazolium, Furanyl, Thiazolyl, Thiazolium, Pyridiny, Pyridinium, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinium, Indolyl, Indolinium und dergleichen ein.

[0141] Der Begriff „Heterocyclo“, wie hier allein oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezeichnet eine gesättigte oder ungesättigte, monovalente, monozyklische Gruppe mit 4 bis 8 Ringatomen in protonierter oder unprotonierter Form, in der ein oder zwei Ringatome Heteroatome sind, die unabhängig voneinander aus N, O und S ausgewählt sind, und die restlichen Ringatome Kohlenstoffatome sind. Darüber hinaus kann der heterozyklische Ring an einen Phenyl- oder an einen Heteroarylring kondensiert sein, mit der Maßgabe, dass der gesamte heterozyklische Ring nicht vollständig aromatisch ist. Beispielhafte Heterocyclogruppen schließen die oben beschriebenen Heteroarylgruppen, Pyrrolidino, Pyrrolidinium, Piperidino, Piperidinium, Morpholino, Morpholinium, Piperazino, Piperazinium und dergleichen ein.

[0142] Der Begriff „Kohlenwasserstoff“, wie hier verwendet, beschreibt eine Verbindung oder ein Rest, das ausschließlich aus den Elementen Kohlenstoff und Wasserstoff besteht.

[0143] Der Begriff „substituiert“, wie in „substituiertes Aryl“, „substituiertes Alkyl“ und dergleichen, bedeutet, dass in der betreffenden Gruppe (d. h. in der Alkyl-, Aryl- oder einer anderen Gruppe, die dem Begriff folgt) mindestens ein Wasserstoffatom, das an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, durch eine oder mehrere Substituentengruppen, wie beispielsweise Hydroxy(-OH), Alkylthio, Phosphino, Amido(-CON(R_A)(R_B), wobei R_A und R_B unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl oder Aryl sind), Amino(-N(R_A)(R_B), wobei R_A und R_B unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl oder Aryl sind), Halo (Fluor, Chlor, Brom oder Iod), Silyl-, Nitro(-NO₂), einen Ether(-OR_A, wobei R_A Alkyl oder Aryl ist), einen Ester(-OC(O)R_A, wobei R_A Alkyl oder Aryl ist), Keto(-C(O)R_A, wobei R_A Alkyl oder Aryl ist), Heterocyclo und dergleichen ersetzt ist. Wenn der Begriff „substituiert“ eine Liste möglicher substituierter Gruppen einführt, ist es beabsichtigt, dass der Begriff für jedes Mitglied dieser Gruppe gilt. Das heißt, der Ausdruck „wahlweise substituiertes Alkyl oder Aryl“ ist als „wahlweise substituiertes Alkyl oder wahlweise substituiertes Aryl“ auszulegen.

[0144] Wie hier verwendet, „mögliche Reaktionsstellen“ in den Amin-Monomeren sind Stickstoffatome, die an ein oder mehrere Wasserstoffatome gebunden sind.

[0145] Nach dieser ausführlichen Beschreibung der Erfindung ist es offensichtlich, dass Modifizierungen und Variationen möglich sind, ohne vom Schutzzumfang der Erfindung, der in den beigefügten Ansprüchen definiert ist, abzuweichen.

BEISPIELE

[0146] Die folgenden nicht-einschränkenden Beispiele werden zur weiteren Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung bereitgestellt. Die folgenden Assays wurden für die In-vitro- und In-vivo-Tests, die in den nachstehenden Beispielen ausführlich beschrieben werden, verwendet.

[0147] Vorschrift 1: Bedingungen, die den unteren Dünndarm nachahmen (Assay A). Amin-Polymere wurden in Bedingungen gemessen, die diejenigen nachahmen, die im unteren Dünndarm vorgefunden werden (Northfield, TC und McColl, I (1973) „Postprandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human intestine“, Gut 14: 513–518, Borgstrom, B, et al. (1957) „Studies of intestinal digestion and absorption in the human“, J Clin Invest 36: 1521–1536).

[0148] Die folgende Testlösung wurde hergestellt: 50 mM N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethansulfonsäure (BES), 50 mM Natrium-BES, 6,5 mM Natriumphosphat, 0,93 mM Natriumglycocholat, 0,93 mM Natriumglycodeoxycholat, 150 mM Natriumchlorid, pH 7,0. Die Testlösung wurde bei -20°C gelagert. Vor der Verwendung wurde die Testlösung in einem Wasserbad bei 37°C aufgetaut, kräftig auf einer Rührplatte für über 20 Minuten gerührt und durch eine 0,45 Mikron Nalgene-Cellulosenitratfiltereinheit filtriert. Es wurde festgestellt, dass dies reproduzierbare Ergebnisse ergab. ZU analysierende Amin-Polymere wurden mindestens 18 Stunden lang gefriergetrocknet und wurden genau in 16×100 mm Borosilikat-Reagenzgläser gefüllt, wobei jedes Glas zwischen 23 und 28 mg der Testprobe enthielt. Das exakte Gewicht wurde notiert, und die obige Lösung wurde unter Verwendung einer 10 mL-Einwegpipette zugegeben, so dass die Polymerkonzentration 2,5 mg/mL betrug. Die Gläser wurden mit einem Teflonblatt abgedeckt, eingespannt und in einer atmosphärischen Kammer bei 37°C für drei Stunden kopfüber gedreht (30–40 Umdrehungen pro Minute). Die Polymere wurden durch Zentrifugieren bei 500 xg für 10 Minuten gewonnen, und von den Überständen wurden Proben entnommen, über einen 96-Well 0,45 Mikron Whatman Unifilter 800 durch Zentrifugieren bei 1000 xg für 10 Minuten gefiltert, um etwaige verbleibende Teilchen zu entfernen. Die Filtrate wurden entweder in IC Glasfläschchen mit Gummisepta oder 96-Well-Polypropylen-Deep-Well-Probeplatten übertragen.

[0149] Zur Bestimmung der Konzentration von Glycocholat (GC) und Glycodeoxycholat (GDC) in dem Filtrat wurde 50 μL der Probelösung in ein HPLC-System, ausgestattet mit einer Phenomenex Luna C8(2) Säule (100 Å, 5 μm , $50 \times 2,00$ mm) und einem UV-Detektor, injiziert. Die Probe wurde mit einem Gradienten aus Wasser, 25 mM Phosphatpuffer (pH = 3) und Acetonitril bei einer Flussrate von 0,4 mL/min analysiert. Das Signal von GC und GDC wurde bei einer Wellenlänge von 205 nm von dem UV-Detektor detektiert. Die Eichkurve jeder Komponente wurde dann bestimmt, indem die Peakfläche gegen die Konzentration aufgetragen wurde. Basierend auf der Peakfläche des GC und des GDC, die in der Probe festgestellt wurde und der entsprechenden Eichkurve wurde die Konzentration jeder Komponente in der Probe in mM berechnet.

[0150] Durch Vergleich der Gleichgewichtskonzentrationen von Glycocholat (GC_{eq}) und Glycodeoxycholat (GDC_{eq}) in Gegenwart des Polymers mit ihren Konzentrationen in der Testlösung in Abwesenheit des Polymers wurde die gebundene Menge jeder Komponente unter diesen experimentellen Bedingungen in mmol/g Polymer berechnet.

[0151] In einigen Fällen wurde auch die Konzentration von Phosphat durch Injektion von 20 μL Filtrat auf starke Anionenaustauschersäulen (Dionex AG11-HC 50×4 mm ID und Dionex AS 11-HC 250×4 mm ID) mit einem Waters Alliance 2795 Separation Module, ausgestattet mit einem 6-Säulenschaltventil, das innerhalb des Säulenofen eingebaut war und einem Dionex Leitfähigkeitsdetektor CD25 (mit Flusszelle DS3 und Suppressor ASRS Ultra 11, 4 mm), bestimmt. Die mobile Phase bestand aus 30 mM KOH-Puffer bei einer flussrate von 1 mL/min und einer Laufzeit von 15 Minuten pro Probe. Phosphatstandards verschiedener Konzentrationen wurden auch in das gleiche System injiziert und die Eichkurve wurde dann bestimmt, indem die Peakfläche gegen die Konzentration aufgetragen wurde. Basierend auf der Peakfläche, die in der Probe festgestellt wurde und der entsprechenden Eichkurve wurde die Phosphatkonzentration in der Probe in mM berechnet.

[0152] Durch Vergleich der Gleichgewichtskonzentrationen von Phosphat (P_{eq}) und in Gegenwart des Polymers mit ihren Konzentrationen in der Testlösung in Abwesenheit des Polymers, wurde die Menge an gebundenem Phosphat unter diesen experimentellen Bedingungen in mmol/g Polymer berechnet.

[0153] Vorschrift 2: Bedingungen, die den oberen Dünndarm nachahmen (Assay B).

Amin-Polymere wurden auch unter Bedingungen gemessen, die Bedingungen im oberen Dünndarm nach einer Mahlzeit nachahmen (Fordtran, JS und Locklear, TW (1966) „Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating“, Am J Dig Dis 11: 503–521; Northfield, TC und McColl, I (1973) „Postprandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human intestine“, Gut 14: 513–518; Evans, DF, et al. (1988) „Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects“, Gut 29: 1035–1041). Die Gallensalzbindungsleistung von Testpolymeren wurde bei einer Polymerkonzentration von 2,5 mg/mL in der Weise wie oben in Protokoll 1 beschrieben durchgeführt, mit der Ausnahme, dass die folgende Testlösung verwendet wurde: 50 mM N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethansulfonsäure (BES), 50 mM Natrium-BES, 6,5 mM Natriumphosphat, 4,6 mM Natriumglycocholat, 4,6 mM Natriumglycodeoxycholat, 1,2 mM Oleylglycerin, 9 mM Ölsäure, 150 mM Natriumchlorid, pH 7,0. Gefriergetrocknetes Polymer wurde genau in die 16×100 mm Borosilikat-Reagenzgläser verteilt, wobei jedes Reagenzglas zwischen 28 und 33 mg der Probe enthielt. In bestimmten Fällen wurde die Konzentration des Polymers von 2,5 mg/mL auf 1 mg/mL eingestellt. Ansonsten war die Vorgehensweise mit der oben in Vorschrift Nr. 1 beschriebenen identisch, außer dass Filtrate, die zur analytischen Analyse gesandt wurden, nur in IC-Glasfläschchen abgefüllt wurden.

[0154] Zur Bestimmung der Konzentration von Glycocholat (GC)-, Glycodeoxycholat (GDC)-, Oleylglycerin (OG)- und Ölsäure(OA)-Konzentrationen im Filtratproben wurde 20 µL in ein HPLC-System injiziert, das mit einer Phenomenex Luna C8 (2)-Säule (100 Å, 5 µm, 50 × 2,00 mm) und einem UV-Detektor ausgestattet war. Die Probe wurde mit einem Gradienten aus Wasser, 25 mM Phosphatpuffer (pH = 3) und Acetonitril bei einer Flussrate von 0,4 mL/min analysiert. Das Signal von GC, GDC, OG und OA wird bei einer Wellenlänge von 205 nm von dem UV-Detektor detektiert. Eichlösungen, die aus GC-, GDC-, OG- und OA-Standards unterschiedlicher Konzentration bestanden, wurden ebenfalls in das gleiche HPLC-System injiziert. Die Eichkurve jeder Komponente wurde dann bestimmt, indem die Peakfläche gegen die Konzentration aufgetragen wurde. Basierend auf der Peakfläche des GC, GDC, OG oder der OA, die in der Probe festgestellt wurde und der entsprechenden Eichkurve wurde die Konzentration jeder Komponente in der Probe in mM berechnet.

[0155] Durch Vergleich der Gleichgewichtskonzentrationen von Glycocholat (GCeq), Glycodeoxycholat (GDCeq), Oleylglycerin (OGeq) und/oder Ölsäure (OAcq) in Gegenwart des Polymers mit ihren Konzentrationen in der Testlösung in Abwesenheit des Polymers wurde die gebundene Menge jeder Komponente unter diesen experimentellen Bedingungen in mmol/g Polymer berechnet.

[0156] Hamstermodell. Zur Sammlung von In-vivo-Daten wurden männliche Syrische Goldhamster (8–9 Wochen alt) von Charles River Laboratories (Wilmington, MA) erhalten. Nach der Ankunft wurden die Tiere auf Nagerfutter Teklad 2018 (Madison, WI) gesetzt. Während der Studie wurden Futter und Wasser ad libitum bereitgestellt. Die Tiere wurden für mindestens sieben Tage eingewöhnt und dann nach Körpergewicht in Gruppen von mindestens jeweils fünf Tieren randomisiert. Drei Tage vor Beginn der Studie wurden dann alle Tiere auf eine westliche Diät D12079B (Research Diet, New Brunswick, NJ) reich an Fett und reich an Saccharose gesetzt. Zur Herstellung der Testdiäten wurden die Amin-Polymere unter die westliche Diät in einer Dosis von 0,5% gemischt. Bei Beginn der Studie wurden alle Hamster jeweils einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten, wodurch die Trennung und Sammlung von Stuhl ermöglicht wurde. Die Tiere aus den Testgruppen erhalten dann die Testdiät, während die Tiere aus der unbehandelten Gruppe auf westlicher Diät ohne zusätzliches Amin-Polymer gehalten wurden. Die Nahrungsaufnahme wurde für die nächsten vier aufeinander folgende Tage gemessen. Von jedem Hamster wurde der Stuhl der letzten drei Tage der Behandlungsperiode gesammelt, vereinigt, lyophilisiert und dann durch Zerreiben mit Mörser und Stößel homogenisiert. Die Stuhlproben wurden dann zur Analyse der Gallensalze im Stuhl extrahiert.

[0157] In einigen Fällen wurde eine Baseline-Behandlungsperiode durchgeführt, während der alle Gruppen von Tieren in Stoffwechselkäfigen gehalten wurden, wie oben beschrieben, und nur eine westliche Diät ohne Zusatz von Testartikel erhielten. Stuhl wurde wie oben beschrieben gesammelt, und die Wirkung des Amin-Polymers auf die Ausscheidung von Gallensalz im Stuhl wurde durch Vergleichen von Baseline- und Behandlungsperioden bestimmt. Ansonsten wurde die Wirkung der Amin-Polymere auf die Ausscheidung von Gallensalz im Stuhl durch den Vergleich unbehandelter Gruppen gegenüber Testgruppen bestimmt.

[0158] Gallensalze im Stuhl von Hamstern wurden mittels einer Modifikation des Verfahrens, das von Porter und Kollegen berichtet wurde, analysiert (Porter, J.L. et al. 2003. Accurate enzymatic measurement of fecal bile salts in patients with malabsorption. J Lab Clin Med. 141: 411–8). Für jede Extraktion wurde ein 100 mg-Aliquot von trockenem Stuhl in ein 16 × 100 mm Pyrex-Reagenzglas eingewogen. Ethylenglykol (1 mL) mit 0,7 N NaOH wurde zugegeben. Das Reagenzglas wurde mit einer Glaskugel verschlossen und 2 Stunden auf 190–200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 1 mL 20%-iges NaCl und 0,2 mL 6 N HCl zugegeben. Nach kurzem Mischen wurde 6 mL Diethylether zugegeben. Das Röhrchen wurde verschlossen, 5 Minuten gevortext und dann bei 1.000 xg für 5 Minuten zentrifugiert. Die Diethyletherphase wurde in ein 20 mL-Glasfläschchen überführt. Zwei weitere Extraktionen mit 6 mL Diethylether wurden durchgeführt, und die Extrakte wurden vereinigt. Der Ether wurde unter einem Luftstrom vollständig verdampft. Der Rückstand wurde dann in 3 mL Methanol gelöst und Gallensalze (Cholsäure, 3-OH-12-Oxocholansäure, Chenodeoxycholsäure, Deoxycholsäure und Lithocholsäure) wurden durch LC-MS quantifiziert.

Beispiel 1: N,N,N,N-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C₄-BTA)-Polymere mit Dihaloalkanvernetzern

[0159] Die Synthese von vernetzten N,N,N',N''-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin-Materialien wurde mittels Parallelsynthese durchgeführt. Eine Lösung von N,N,N',N''-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C₄-BTA) (40 Gew.-% einer N,N-Dimethylformamid (DMF)-Lösung) wurde in 40 mL-Glasfläschchen abgefüllt. Das vernetzende Monomer der Formel X-R₁-X, wobei x Brom war und R₁ wie in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt war, wurden jedem Gläschen zugegeben. Zusätzliches DMF und Methanol (MeOH) wurde zugegeben, was zu einem Gesamtfeststoffgehalt von 40 Gew.-% führte, wobei die Lösungsmittel in einem Verhältnis von 1:1 (nach Volumen) vorliegen. Die Fläschchen wurden verschlossen und 17 Stunden bei 58°C erhitzt. Das

erhaltene Polymergel wurde gequollen und in MeOH zerrieben, mit MeOH (zweimal), Ammoniumhydroxid (10 Vol.-% zweimal), dann Wasser (dreimal) gewaschen und bis zur Trockene lyophilisiert. Die Gallensäure (BA)-Bindungskapazität, -Affinität und -Retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell wie oben beschrieben bestimmt, und die Ergebnisse sind nachfolgend angegeben.

[0160] Synthese von N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin.

Zu einer Mischung aus 1,4-Diaminobutan und Acrylnitril in Dioxan wurde unter Stickstoff 40%-ige KOH-Lösung zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und HPLC wurde verwendet, um die Reaktion zu verfolgen. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch mit tert-Butylmethylether verdünnt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengung der Lösung wurde 3,3',3'',3'''-(Butan-1,4-diylbis(azantriyl))tetrapropannitril erhalten. Eine Suspension von 3,3',3'',3'''-(Butan-1,4-diylbis(azantriyl))tetrapropannitril in Methanol:Wasser 1:1 wurde in eine Parr-Hydrierungsvorrichtung gegeben. Zu dem Gemisch wurde nasser Raney-KobaltKatalysator gegeben. Die Mischung wurde unter 700 psi bei 70°C für 18 Stunden hydriert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und ergab N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C₄-BTA) als hellgelbes Öl.

[0161] N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,8-octandiamin (C₈-BTA), N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,10-decandiamin (C₁₀-BTA) und N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-dodecandiamin (C₁₂-BTA) wurden gemäß demselben Verfahren hergestellt.

Probe Nr.	Vernetzendes Monomer (R ₁)	Monomer: Vernetzendes Monomer Molverhältnisse	Vernetzendes Monomer (mg)	C ₄ -BTA (uL)	MeOH (uL)	DMF (uL)	BA-Bindungsaktivität (mmol/g)	BA-Bindungsaktivität (mmol/g)	BA-Bindungsaktivität (mmol/g)	BA-Bindungsaktivität (mmol/g)	Quellung
1-A1	C ₈ -Alkyl	1:1,6	6705	5080	11126	11126	0,44	3,34	Hamster (mmol/g)	% Primäre Gallensäuren im Stuhl*	(g/g)
1-A2	C ₈ -Alkyl	1:2,2	6358	3503	9338	9338	0,50	3,29			0,79
1-A3	C ₁₀ -Alkyl	1:1,6	6868	4717	10947	10947	0,58	3,24		13,9	0,67
1-A4	C ₁₀ -Alkyl	1:2,2	6537	3265	9291	9291	0,65	2,95		25,0	0,60
1-A5	C ₁₀ -Alkyl	1:2,8	6083	2387	8045	8045	0,64	1,86			1,13
1-A6	C ₁₂ -Alkyl	1:1,6	7011	4403	10795	10795	0,68	3,25	0,77,	23,4,	0,41
1-B1	C ₁₂ -Alkyl	1:2,2	6694	3057	9250	9250	0,68	2,66	0,81	20,0	0,50

†Durchschnitt von 2 Studien

**Primäre Gallensäuren im Stuhl als % der gesamten gemessenen: d.h.

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure) x 100/

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure + 3-OH-12Oxocholansäure + Deoxycholsäure + Lithocholsäure)

Beispiel 2: N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C₄-BTA)-Polymere mit Bisacrylamidvernetzer

[0162] Die Synthese von vernetzten N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin-Materialien wurde mittels Parallelsynthese durchgeführt. Eine Lösung von N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (40 Gew.-% einer Dimethylsulfoxid(DMSO)-Lösung) wurde in 40 mL-Glasfläschchen gefüllt. Das vernetzende Bisacrylamid-Monomer, das in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt ist, wurde in jedes Fläschchen gefüllt. Weiteres DMSO wurde zugegeben, was zu einem Feststoffgesamtgehalt von 40 Gew.-% führte. Die Fläschchen wurden verschlossen und 17 Stunden bei 58°C erhitzt. Das erhaltene Polymergel wurde gequollen und in

MeOH zerrieben, mit MeOH (zweimal), NaOH (0,5 M einmal), dann Wasser (dreimal) gewaschen und bis zur Trockene lyophilisiert. Die Gallensäure (BA)-Bindungskapazität, -Affinität und -Retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell wie oben beschrieben bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Vernetzendes Bisacrylamid-Monomer	Monomer: vernetzen-des Mono-mer Molver-hältnis	Vernetzen-des Mono-mer	C ₄ -BTA	DMSO
			(mg)	(uL)	(uL)
2-C3	N,N'-Octylenbis(acrylamid)	1:2,2	1911	1135	5450
2-D2	N,N'-Decylenbis(acrylamid)	1:1,6	1759	1293	5450

Probe Nr.	BA-Bindungs-affinität	BA-Bindungs-kapazität	BA-Bindungs-retention	BA Binding	Quellung
	Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)	%Primäre Gal-lensäuren im Stuhl*	(gm/gm)
2-C3	0,60	2,97	0,39	21,5	2,00
2-D2	0,69	3,00	0,44	49,7	1,52

*%Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d. h.

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure) × 100/(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure + 3-OH-12Oxocholansäure + Deoxycholsäure + Lithocholsäure)

Beispiel 3: N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C₄-BTA)-Polymere mit Epichlorhydrin (ECH)-Vergleichsbeispiel

[0163] Synthese von vernetzten N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin-Materialien wurden mittels Parallelsynthese durchgeführt. Eine Lösung von N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (40 Gew.-% einer N,N-Dimethylformamid (DMF)-Lösung) wurde in 40 mL-Glasfläschchen abgefüllt. Epichlorhydrin (ECH) wurde in jedes Fläschchen gegeben. Zusätzliches DMF und Methanol wurde zugegeben, was zu einem Gesamtfeststoffgehalt von 40 Gew.-% führte, wobei die Lösungsmittel in einem Verhältnis von 1:1 (nach Volumen) vorliegen. Die Fläschchen wurden verschlossen und 17 Stunden bei 58°C erhitzt. Das erhaltene Polymergel wurde gequollen und in MeOH zerrieben, mit MeOH (zweimal), NaOH (0,5 M, einmal), dann Wasser (dreimal) gewaschen und bis zur Trockene lyophilisiert. Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell wie oben beschrieben bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Vernetzen-des Mono-mer	Monomer: Vernetzen-des Mono-mer Molver-hältnis	Vernetzen-des Mono-mer	C ₄ -BTA	Methanol	DMF
			(mg)	(uL)	(uL)	(uL)
3-AI	ECH	1:1,6	39829	88720	72046	72046

Probe Nr.	Gallensäure - bindungsaffini-tät	Gallensäure-bindungskapa-zität	Gallensäure-bindungsreten-tion	BA-Bindung	Quellung
	Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)	% Primäre Gal-lensäures im Stuhl*	g/g
3-AI	0,34	3,15	0,12	4,7	52,06

*% Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d. h.

$(\text{Cholsäure} + \text{Chenodeoxycholsäure}) \times 100 / (\text{Cholsäure} + \text{Chenodeoxycholsäure} + 3\text{-OH-12-Oxocholansäure} + \text{Deoxycholsäure} + \text{Lithocholsäure})$

Beispiel 4: N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-dodecandiamin
(C₁₂-BTA)-Polymere mit 1,3-Bis(3-iodpropyl)-1H-imidazol-3-ium

[0164] Die Synthese von vernetzten N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin-Materialien wurden mittels Parallelsynthese durchgeführt. N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-dodecandiamin wurde in ein 40 mL-Glasfläschchen abgefüllt. 1,3-Bis(3-iodpropyl)-1H-imidazol-3-ium und N-Methylpyrrolidon (NMP) wurden zu dem Fläschchen gegeben. Das Fläschchen wurde verschlossen und 17 Stunden bei 58°C erhitzt. Das erhaltene Polymergel wurde gequollen und in MeOH zerrieben, mit MeOH (zweimal), Salzsäure (1 M, dreimal), dann Wasser (dreimal) gewaschen und bis zur Trockene lyophilisiert. Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell wie oben beschrieben bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Monomer: Vernetzendes Monomer Mol- verhältnis	C ₁₂ -BTA	1,3-Bis(3-iodpropyl)-1H-imidazol- 3-ium Vernetzendes Monomer	NMP
		(mg)	(mg)	(uL)
4-B3	1:1,26	2080	3253	5666

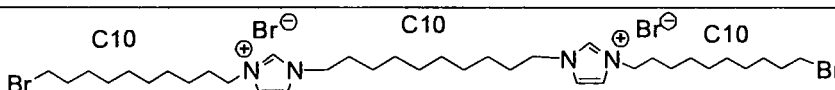
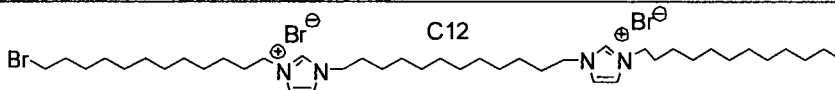
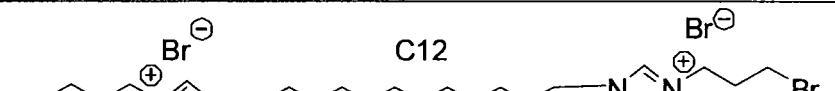
Probe Nr.	Gallensäure- bindungsaffini- tät	Gallensäure- bindungskapa- zität	Gallensäure- bindungsreten- tion	BA-Bindung	Quellung
	Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)	% Primäre Gal- lensäure im Stuhl*	(g/g)
4-B3	0,51	2,99	0,48	18,5	11,45

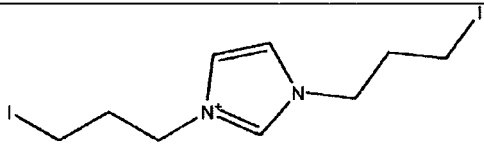
*% Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d. h.

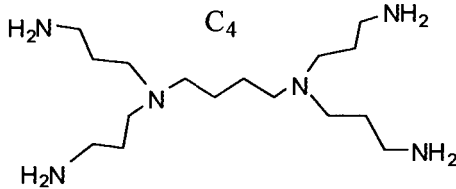
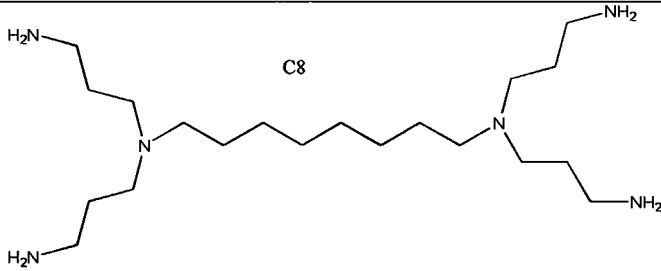
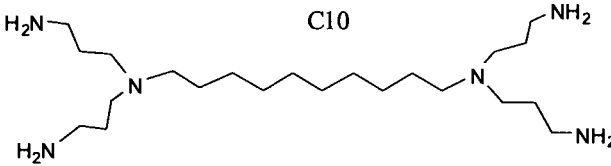
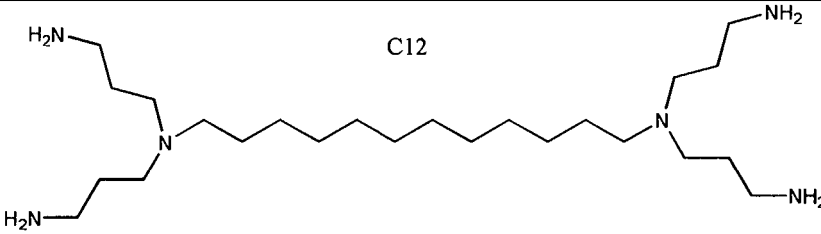
$(\text{Cholsäure} + \text{Chenodeoxycholsäure}) \times 100 / (\text{Cholsäure} + \text{Chenodeoxycholsäure} + 3\text{-OH-12-Oxocholansäure} + \text{Deoxycholsäure} + \text{Lithocholsäure})$

Beispiel 5: Herstellung von 1,3-Bis(3-Iodpropyl)-1H-imidazol-3-ium

[0165] Eine Aufschlammung von Imidazolnatriumsalz (18,3 g, 0,2 mol) und 1-Brom-3-chlorpropan (50 mL, 0,5 mol) in 200 mL THF wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wurde dann 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt und zur Trockene eingedunstet. Aceton (250 mL) wurde zu dem Rückstand gegeben, gefolgt von Natriumiodid (150 g, 1 mol). Die Aufschlammung wurde unter Rückfluss über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Zu dem Rückstand wurde 300 mL 10%-iges Methanol in Dichlormethan gegeben. Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingedunstet und mittels Chromatografie (Kieselgel, 10–15% Methanol in Dichlormethan) gereinigt. 11,5 g des gewünschten Produkts wurde als braunes Öl erhalten. MS m/e (MH⁺), ber. 404,93, gefunden 404,73. ¹H-NMR bestätigte die Struktur.

Vernetzendes Monomer	Struktur
C ₁₀ - Bisimidazol- ium	 <p>1,1'-(Decan-1,10-diyl)bis(10-bromodecyl)-1H-imidazol-3-ium</p>
C ₁₂ - Bisimidazol- ium	 <p>1,1'-(Dodecan-1,12-diyl)bis(12-bromododecyl)-1H-imidazol-3-ium</p>
C ₁₂ -Kern, C ₃ - Bisimidazol- ium	 <p>1,1'-(Dodecan-1,12-diyl)bis(3-bromopropyl)-1H-imidazol-3-ium</p>

C ₃ - Bisimidazol- ium	 1,3-Bis(3-iodopropyl)-1H-imidazol-3-ium
---	---

Amin-Monomer	Struktur
C ₄ -BTA	 <i>N, N, N', N'</i> -Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butanediamin
C ₈ -BTA	 <i>N, N, N', N'</i> -Tetrakis(3-aminopropyl)-1,8-octandiamin
C ₁₀ -BTA	 <i>N, N, N', N'</i> -Tetrakis(3-aminopropyl)-1,10-decandiamin
C ₁₂ -BTA	 <i>N, N, N', N'</i> -Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-dodecandiamin

Beispiel 6: C₄-BTA- und C₁₀-BTA-Monomere mit vernetzenden Bisimidazoliummonomeren

[0166] Die Synthese von *N,N,N',N'*-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butanediamin (C₄-BTA)-, *N,N,N',N'*-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,10-decandiamin (C₁₀-BTA)-Polymermaterialien wurden mit einem Dosierroboter mit Flüssigkeits- und Pulverdosiernöglichkeiten durchgeführt. C₄-BTA- oder C₁₀-BTA-Monomer wurde in 8 mL-Glasfläschchen abgefüllt. Lösungen des vernetzenden Monomers der Formel X-R₁-X, wobei X Halo ist, wie beispielsweise Chlor oder Brom, und R₁ eine Imidazolium-Kohlenwasserstoffkette, die in den nachfolgenden Beispielen aufgeführt ist, ist. Vernetzer wurden als 40 Gew.-% in Dimethylsulfoxid (DMSO) abgefüllt. Das Lösungsmittel wurde in jedes Fläschchen gegeben, um eine Gesamtfeststoffgehaltkonzentration von 40 Gew.-% zu erzeugen. Die Fläschchen wurden mit einem Magnetrührer ausgestattet, verschlossen und 17 Stunden bei

70°C erhitzt. Die meisten Fläschchen enthielten einen festen Polymerpfropfen. Das Polymer wurde gequollen und in Dimethylformamid (DMF) zerrieben, mit wässriger Salzsäure (1 M), Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (NaHCO₃) dreimal, Wasser (zweimal) gewaschen und zur Trockene lyophilisiert.

Probe Nr.	Monomer/ Vernetzer Mol- verhältnis	Monomer	Gewicht (mg)	Vernetzendes Monomer (R ₁)	Gewicht (mg)	DMSO (mg)	BA-Bindung			BA- Bindung %
							Kapazität Assay B (mmol/g)	Affinität Assay A (mmol/g)	Retention Hamster (mmol/g)	
5-A1	1:1,6	C ₄ -BTA	200,0	C ₁₀ ⁻ Bisimidazolium	879,7	1619,6	2,59	0,59		
5-A2	1:2,2	C ₄ -BTA	200,0	C ₁₀ ⁻ Bisimidazolium	1209,6	2114,4				
6-A1	1:1	C ₄ -BTA	200,0	C ₁₀ ⁻ Bisimidazolium	549,8	1124,7	2,68	0,58		
6-A2	1:1,3	C ₄ -BTA	200,0	C ₁₀ ⁻ Bisimidazolium	714,8	1372,1	2,57	0,50		
6-A3	1:1,6	C ₄ -BTA	200,0	C ₁₀ ⁻ Bisimidazolium	879,7	1619,6	2,82	0,54		
7-A1	1:1,3	C ₄ -BTA	1049,4	C ₁₀ ⁻ Bisimidazolium	3750,6	7200,0	2,71	0,57		
7-A2	1:1,6	C ₄ -BTA	1037,3	C ₁₀ ⁻ Bisimidazolium	4562,7	8400,0	2,91	0,56	0,48	12,1
8-A1	1:1	C ₄ -BTA	200,0	C ₁₂ ⁻ Bisimidazolium	603,0	1084,0	2,82	0,58		
8-A2	1:1,6	C ₄ -BTA	200,0	C ₁₂ ⁻	964,7	1572,4	2,69	0,66		

[illegible]

*Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d.h.

$$(\text{Cholsäure} + \text{Chenodeoxycholsäure}) \times 100 /$$

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure + 3-OH-12-Oxocholansäure + Deoxycholsäure + Lithocholsäure)

Beispiel 7: N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C₄-BTA)-Terpolymere mit 1-(3-Aminopropyl)imidazol (API) als Comonomer und 1,10-Dibromdecan (DBD) als vernetzendes Monomer

[0167] Die Synthese von vernetzten N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin-Materialien wurde mit Parallelsynthese durchgeführt. Eine Lösung von N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (40 Gew.-% einer N,N-Dimethylformamid (DMF)-Lösung) wurde in 40 mL-Glasfläschchen gefüllt. 1,10-Dibromdecan (DBD), das vernetzende Monomer und 1-(3-Aminopropyl)imidazol (API), das Comonomer, wurden in den

in der nachfolgenden Tabelle beschriebenen Mengen in jedes Fläschchen gegeben. Zusätzliches DMF und Methanol wurde zugegeben, was zu einem Gesamtfeststoffgehalt von 40 Gew.-% führte, wobei die Lösungsmittel in einem Verhältnis von 1:1 (nach Volumen) vorliegen. Die Fläschchen wurden verschlossen und 17 Stunden bei 58°C erhitzt. Das erhaltene Polymergel wurde gequollen und in MeOH zerrieben, mit MeOH (zweimal), NaOH (0,1 M, dreimal), dann Wasser (dreimal) gewaschen und bis zur Trockene lyophilisiert. Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell wie oben beschrieben bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Monomer: Comonomer: Vernetzendes Monomer Molverhältnis	DBD	C ₄ -BTA	API	DMF	Methanol
		(mg)	(µL)	(µL)	(µL)	(µL)
11-D1	0,75:0,25:1,6	2588	1421	129	3426	3426
11-D2	0,5:0,5:1,6	3261	1119	405	3758	3758
11-D3	0,25:0,75:1,6	4406	605	876	4323	4323

Probe Nr.	BA-Eindungsaffinität	BA-Eindungskapazität	BA-Bindungsretention	BA-Bindung	Quellung
	Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)	% Primäre Gallensäure im Stuhl*	g/g
11-D1	0,52	3,00	0,56	7,6	63,63
11-D2	0,56	2,92	0,62	10,4	49,36
11-D3	0,58	2,66	0,52	10,7	

*% Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d. h.

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure) × 100/(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure + 3-OH-12-Oxocholansäure + Deoxycholsäure + Lithocholsäure)

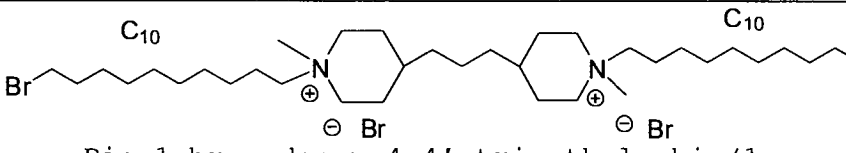
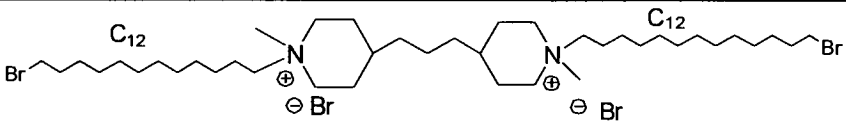
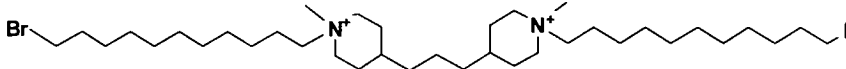
Beispiel 8: N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin
(C₄-BTA) mit Guanidinhydrochlorid als vernetzendes Monomer

[0168] Die Synthese von Polymeren mit Guanidinhydrochlorid als Vernetzer besteht aus drei Komponenten: N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin-Monomer(C₄-BTA), Guanidinhydrochlorid und ein Comonomer. Alle Reaktionen wurden unter Verwendung eines Rundkolbens geeigneter Größe mit einer Stickstoffeinlassöffnung und Heizplatten ausgestattet mit Silikonbädern durchgeführt.

[0169] In einer typischen Reaktion wurde N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin-Monomer in einen Rundkolben mit einer Stickstoffeinlassöffnung gefüllt. Dann wurden Guanidinhydrochlorid und Comonomer (falls vorhanden) in den Kolben gegeben. Die Reaktionskolben wurden mit einem Gummiseptum verschlossen und ein Stickstoffstrom wurde durch die Stickstoffeinlassöffnung eingeführt. Der Reaktionskolben wurde dann für 18 Stunden bei 120°C und dann für 4 Stunden bei 180°C erhitzt. Das gebildete Polymer wurde gequollen und in 1 M Salzsäurelösung zerrieben und dann mit Ethanol (zweimal), Wasser, 3 M Natriumhydroxid (zweimal) und Wasser (dreimal) gewaschen und bis zur Trockene lyophilisiert. Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell wie oben beschrieben bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Ver- netzende s Monomer	Co- monomer	C ₄ -BTA: Vernetzer: Comonomer (Molver- hältnis)	C ₄ -BTA (g)	Ver- netzer (g)	Co- mono- mer (g)	BA- Bindung Assay A (mmol/g)	BA- Bindung Assay B (mmol/g)	BA- Bindung (mmol/g)	BA- Bindung %	Quellung g/g
12-B5	Guanidin HCl	None	1:2:0	20,00	12,07	0	0,48	3,39	0,43	20,9	
13-A1	Guanidin HCl	1,6- Diamino- hexan	1:1,56:1,56	3,49	1,64	2,00	0,48	3,27	0,5	15,5	4,03
13-A2	Guanidin HCl	1,8- Diamino- octan	1:1,56:1,56	2,81	1,32	2,00	0,54	3,2	0,495	20,8	2,76
13-A3	Guanidin HCl	1,10- Diamino- decan	1:1,56:1,56	2,36	1,11	2,00	0,60	3,08	0,46	25,3	2,44
13-A4	Guanidin HCl	1,12- Diamino- dodecan	1:1,56:1,56	2,03	0,95	2,00	0,65	3,21	0,595	22,2	2,41
13-B1	Guanidin HCl	1,12- Diamino- dodecan	1:3,57:3,57	1,33	1,43	3,00	0,69	2,17	0,37	52,3	1,05

*% Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d.h.
(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure) x 100/
(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure + 3-OH-12-Oxocholansäure + Deoxycholsäure + Lithocholsäure)

Vernetzende s Monomer	Struktur
TMBMP-DBD	 <p>Bis-1-bromodecan-4,4'-trimethylenbis(1-methylpiperidin)</p>
TBMP-DBDD	 <p>Bis-1-bromododecan-4,4'-trimethylenbis(1-methylpiperidin)</p>
TMBMP-DBUD	 <p>4,4'-(Propan-1,3-diyl)bis(1-(11-bromoundecyl)-1-methylpiperidinium)</p>

Beispiel 9: Synthese von Polymeren aus N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C_4 -BTA) und mit Dihalobispiperidinium als Vernetzer und Liganden

[0170] Die Synthese von Polymeren mit Dihalogenobispiperidinium als Vernetzer besteht aus zwei Komponenten: N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,10-decandiamin-Monomer (C_{10} -BTA) oder N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C_4 -BTA) und Dihalobispiperidinium (TMBMP-DBD). Die Reaktionen wurden unter Verwendung eines 250 mL-Rundkolben mit einer Stickstoffeinlassöffnung und Heizplatten ausgestattet mit Silikonölbäder durchgeführt.

[0171] In einer typischen Reaktion wurde ein BTA-Monomer in Methanol gelöst, um eine 50 Gew.-%-ige Lösung herzustellen und dann in einen Rundkolben gefüllt. Dann wurde TMBMP-DBD oder TMBMP-DBDD in den Kolben als 50 Gew.-%-ige Lösung in Methanol gegeben. Die Reaktionskolben wurden mit einem Gummisep-
tum verschlossen und ein Stickstoffstrom wurde durch die Stickstoffeinlassöffnung eingeführt. Die Reaktionskolben wurden dann für 18 Stunden bei 55°C erhitzt. Die mit C_4 -BTA gebildeten Polymere wurden gequollen und in Methanol zerrieben und mit Methanol (zweimal), 1 M Salzsäure und Wasser (dreimal) gewaschen und zur Trockene lyophilisiert. Die mit C_{10} -BTA gebildeten Polymere wurden gequollen und in Methanol zerrieben und mit Methanol (zweimal), 0,5 M Salzsäure, Wasser, 0,5 M Natriumbicarbonat (zweimal) und Wasser (dreimal) gewaschen und zur Trockene lyophilisiert. Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell wie oben beschrieben bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben

Probe Nr.	Amin-Mono- mer	Vernetzen- des Mono- mer	Monomer: Vernetzer (Molverhält- nis)	BTA (g)	CH ₃ OH (g)	Vernetzen- des Mono- mer (g)
14-A1	C_4 -BTA	TBMP-DBD	1:2	1,58	9,96	8,38
15-A1	C_{10} -BTA	TBMP-DBD	1:1,6	1,2	5,22	4,02
15-A2	C_{10} -BTA	TBMP-DBDD	1:1,6	1,2	5,49	4,29

Probe Nr.	Gallensäure- bindungsaffini- tät	Gallensäure- bindungskapa- zität	Gallensäure- bindungsreten- tion	BA-Bindung	Quellung
	Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)	% Primäre Gal- lensäuren im Stuhl*	g/g
14-A1	0,55	2,73	0,37	14,0	7,6
15-A1	0,54	2,90			11,18
15-A2	0,66	2,79	0,53	18,8	1,83

*% Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d. h.
 $(\text{Cholsäure} + \text{Chenodeoxycholsäure}) \times 100 / (\text{Cholsäure} + \text{Chenodeoxycholsäure} + 3\text{-OH-12-Oxocholansäure} + \text{Deoxycholsäure} + \text{Lithocholsäure})$

Beispiel 10: Ligandmodifizierung

[0172] Polymer, das mit BTA und Dihalobispiperidiniumvernetzer synthetisiert wurden, wurden weiter durch Umsetzung mit Alkylhalogeniden modifiziert, um einen hängenden Alkyliganden an dem Gerüst anzubringen. In einer typischen Reaktion wurde das Polymergerüst zuerst in Methanol in einem 250 mL-Rundkolben eingeweicht, und dann wurden unterschiedliche Mengen an Alkylhalogenidligand (wie in der nachstehenden Tabelle aufgeführt) in den Kolben gegeben. Die Reaktionen wurden bei 55°C für 18 Stunden durchgeführt. Das Polymer wurde dann mit Methanol (zweimal), 1 M Salzsäure, 1 M Natriumchlorid (zweimal) und Wasser (dreimal) gewaschen und zur Trockene lyophilisiert. Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell wie oben beschrieben bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Polymerge- rüst	Ligand	Polymer ge- rüst: Ligand (Mol- verhältnis)	Polymerge- rüst (g)	Methanol (g)	Ligand (g)
16-A1	C ₄ -BTA/ TMBMP/ DBD	C ₁₀ -Alkyl	1:0,95	2,8	31,6	1,2
16-A2	C ₄ -BTA/ TMBMP/DB D	C ₁₀ -Alkyl	1:1,75	2,2	27,69	1,8
16-A3	C ₄ -BTA/ TMBMP/DB D	C ₁₀ -Alkyl	1:3,45	1,6	23,73	2,4

Probe Nr.	BA-Bindungs- affinität Assay A (mmol/g)	BA-Bindungs- kapazität As- say B (mmol/g)	BA-Bindungs- retention Hamster (mmol/g)	BA-Bindung Hamster % Primäre Gal- lensäuren im Stuhl*	Quellung g/g
16-A1	0,65	2,25	0,38	4,6	3,22
16-A2	0,62	2,11			2,29
16-A3	0,671	1,98	0,4	4,4	2,11

*% Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d. h.
 $(\text{Cholsäure} + \text{Chenodeoxycholsäure}) \times 100 / (\text{Cholsäure} + \text{Chenodeoxycholsäure} + 3\text{-OH-12-Oxocholansäure} + \text{Deoxycholsäure} + \text{Lithocholsäure})$

Beispiel 11: Synthese eines Vernetzers, Bis-1-bromdecan-4,4'-trimethylenbis(1-methylpiperidin)

[0173] In einen Rundkolben wurden 60 g (0,20 mol) Dibromdecan und 20 mL Methanol eingewogen. Der Kolben wurde 15–20 Minuten auf 55°C erhitzt. Anschließend wurden 10,0 g (0,041 mol) 4,4'-Trimethylenbis(1-methylpiperidin) zu der Lösung gegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch 12 Stunden rühren und stoppte die Reaktion durch die Entfernung der Wärmezufuhr und Abkühlen auf Raumtemperatur. Das Produkt wurde durch Ausfällung der Reaktionslösung in eine Lösung von Aceton:Hexan 3:1, gefolgt von Filtration und Waschen mit Hexan isoliert. Die Ausbeute betrug 24,6 g, 91 Ausbeute. Das Produkt wurde durch identifiziert ¹H-NMR- und Massenspektrometrie identifiziert.

Beispiel 12: Herstellung von TMBMP-DBUD

[0174] Ein Gemisch aus 11-Bromundecanol (31,65 g, 0,126 mol) und 4,4'-Trimethylenbis(1-methylpiperidin) (5 g, 0,021 mol) in Methanol (50 mL) wurde 17 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Methanol wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Zu dem Rückstand wurde Toluol (100 mL) gegeben, und das Gemisch wurde bei 50°C für 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Filtration entfernt. Der Feststoff wurde mit Toluol (100 mL) und Ether (2 × 100 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum wurde 4,4'-(Propan-1,3-diyl)bis(1-(11-hydroxyundecyl)-1-methylpiperidinium) als ein weißes Pulver (15,5 g, 100%) erhalten. MS m/e(M²⁺), berechnet 290,3, gefunden 290,5.

[0175] 4,4'-(Propan-1,3-diyl)bis(1-(11-hydroxyundecyl)-1-methylpiperidinium) (15,5 g, 0,21 mol) wurde in einen Druckkolben gegeben. Bromwasserstoffsäure (50 mL, 48 Gew.-% in Wasser) wurde zugegeben und der Kolben wurde dicht verschlossen. Die Reaktion wurde bei 120°C für 17 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit THF und Toluol azeotrop destilliert, um überschüssige Bromwasserstoffsäure zu entfernen. Der Rückstand wurde im Vakuumofen bei 35°C für 24 Stunden getrocknet und ergab 17,27 g Rohprodukt als ein hellbraunes Pulver (94,9 Ausbeute).

[0176] Das Rohprodukt (4,02 g) wurde in Isopropanol (20 mL) umkristallisiert und ergab 4,4'-(Propan-1,3-diyl)bis(1-(11-bromundecyl)-1-methylpiperidinium) als einen grauweißen Feststoff (3,11 g, 77,4% Rückgewinnung). MS m/e (M²⁺), berechnet 353,2, gefunden 353,3.

Beispiel 13: N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,3-propandiamin (C₃-BTA), N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,8-octanandiamin (C₈-BTA), N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,10-decandiamin (C₁₀-BTA) und N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-dodecandiamin (C₁₂-BTA)-Gelsynthese

[0177] Die Synthese von N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,3-propandiamin, N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,8-octanandiamin, N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,10-decandiamin und N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-dodecandiamin-Polymermaterialien wurde mit einem Dosierroboter mit Flüssigkeits- und Pulverdosierrmöglichkeiten durchgeführt. N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,3-propandiamin- oder N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,8-octanandiamin- oder N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,10-decandiamin- oder N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-dodecandiamin-Monomer wurde in 8 mL-Glasfläschchen gefüllt. Lösungen des vernetzenden Monomers der Formel X-R₁-X, wobei X Halo ist, wie Chlor oder Brom, und R₁ eine Kohlenwasserstoffkette, die in den nachfolgenden Beispielen aufgeführt ist, ist, 1,10-Dibromdecan wurde bei 40 Gew. in Dimethylsulfoxid (DMSO) gefüllt und 1,12-Dibromdodecan war unverdünnt. In jedes Fläschchen wurde Lösungsmittel gegeben, um eine endgültige Feststoffgehaltkonzentration von 40 Gew.-% zu erzeugen. Die Fläschchen wurden mit einem Magnetrührer ausgestattet, verschlossen und 17 Stunden bei 60°C erhitzt. Die meisten Fläschchen enthielten einen festen Polymerpfropfen. Das Polymer wurde gequollen und in Dimethylformamid (DMF) zerrieben, mit wässriger Salzsäure (1 M), Wasser, Natriumhydroxid (0,01 M, dreimal), Wasser (zweimal) gewaschen und zur Trockene lyophilisiert.

Probe Nr.	Monomer: Ver- netzer Molver- hältnis	Monömer	Gew. (mg)	Ver- netzer (R ₁)	Gew. (mg)	DMSO (mg)	Gallensäurebindung			Gallen- säure- bindung
							Kapazität Assay B (mmol/g)	Affinität Assay A (mmol/g)	Retention Hamster (mmol/g)	
17-A1	1:0,5	C ₈ -BTA	300,0	C ₁₀ ⁻ Alkylen	120,8	631,2				
17-A2	1:0,5	C ₁₀ -BTA	300,0	C ₁₀ ⁻ Alkylen	112,3	618,5				
17-A3	1:0,5	C ₁₂ -BTA	300,0	C ₁₀ ⁻ Alkylen	105,0	607,5				
17-B1	1:1	C ₈ -BTA	300,0	C ₁₀ ⁻ Alkylen	241,6	812,4	3,33			
17-B2	1:1	C ₁₀ -BTA	300,0	C ₁₀ ⁻ Alkylen	224,7	787,0	3,22			
17-B3	1:1	C ₁₂ -BTA	300,0	C ₁₀ ⁻ Alkylen	210,0	764,9	3,32			
17-C1	1:1,6	C ₈ -BTA	300,0	C ₁₀ ⁻ Alkylen	386,6	1029,8	3,21			
17-C2	1:1,6	C ₁₀ -BTA	300,0	C ₁₀ ⁻ Alkylen	359,5	989,2	2,91			
17-C3	1:1,6	C ₁₂ -BTA	300,0	C ₁₀ ⁻	335,9	953,9	2,98			

[illegible]

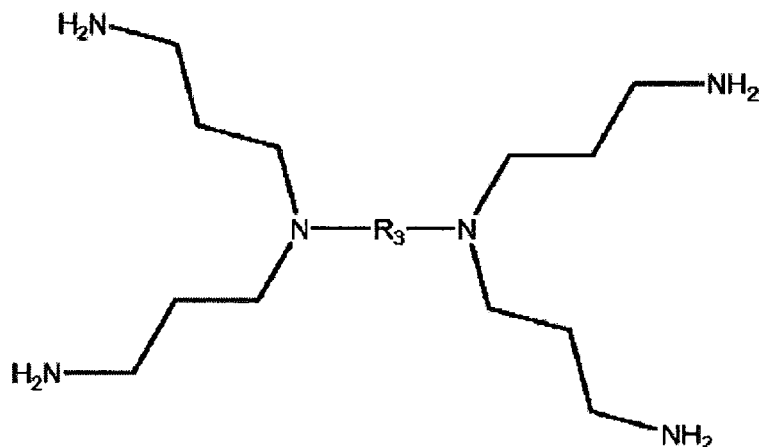
				Alkylen						
21-C1	1:2,8	C ₃ -BTA	150,0	C ₁₀ ⁻	Alkylen	416,8	850,3	3,10	0,69	
21-D1	1:3,4	C ₃ -BTA	150,0	C ₁₀ ⁻	Alkylen	506,2	984,3	2,86	0,71	
22-A1	1:1,6	C ₃ -BTA	2923,5	C ₁₂ ⁻	Alkylen	5076,5	12000,0	3,03	0,68	26,2

*% Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d.h.

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure) x 100/

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure + 3-OH-12-Oxocholansäure + Deoxycholsäure + Lithocholsäure)

Beispiel 14: BTA-Monomere mit unterschiedlichen Kernstrukturen



[0178] Die Synthese von N¹,N^{1'}-1,3-Phenylbis(methylen))bis(N¹-(3-aminopropyl)propan-1,3-diamin) (R₃ = 1,3-Phenylendimethyl), N¹,N^{1'}-(1,4-Phenylbis(methylen))bis(N¹-(3-aminopropyl)-propan-1,3-diamin) (R₃ = 1,4-Phenylendimethyl), N²,N²,N⁶,N⁶-Tetrakis (3-aminopropyl)pyridin-2,6-dicarboxamid (R₃ = 2,6-Diformylpyridin), N¹,N¹,N⁶,N⁶-Tetrakis(3-aminopropyl)adipamid (R₃ = 1,6-Dioxohexan-1,6-diyl), N¹,N¹,N⁴,N⁴-Tetrakis (3-aminopropyl)succinamid (R₃ = Succinyl) und 1,3-Bis(3-(bis(3-aminopropyl)amino)propyl)-1H-imidazol-3-ium (R₃ = 3,3'-(1H-Imidazol-3-ium-1,3-diyl)dipropyl)-vernetzten Materialien wurde mit einem Dosierroboter mit Flüssigkeits- und Pulverdosiernmöglichkeiten durchgeführt. Das ausgewählte Monomer wurde in 8 mL-Glasfläschchen gefüllt. Lösungen des vernetzenden Monomers der Formel X-R₁-X, wobei X Halo ist, wie Chlor oder Brom, und R₁ eine Kohlenwasserstoffkette, die in der nachfolgende Tabelle aufgeführt ist, ist, wurde als 40 Gew.-% in Dimethylsulfoxid (DMSO) gefüllt. Lösungsmittel und K₂CO₃ wurden zu jedem Fläschchen gegeben. Die Fläschchen wurden mit einem Magnetrührer ausgestattet, verschlossen und 17 Stunden bei 60°C erhitzt. Die meisten Fläschchen enthielten einen festen Polymerpfropfen. Das Polymer wurde gequollen und in Methanol zerrieben, mit wässriger Salzsäure (1 M), Wasser, Natriumhydroxid (0,01 M, dreimal), Wasser (zweimal) gewaschen und zur Trockene lyophilisiert.

Probe Nr.	Ver- netzendes Monomer	Monomer: Vernetzer Molver- hältnis	Monomer R ₃ Wert	Gew. (mg)	1,10- Dibrom -decan (mg)	K ₂ CO ₃ (mg)	DMSO (mg)	BA-Bindung			BA- Bindung
								Affinität Assay A (mmol/g)	Kapazi- tät Assay B (mmol/ g)	Retention Hamster (mmol/g)	
23-B1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,5	1,3- Phenylendimethyl	400	102,9	568,6	754,3	0,672	2,7324		% Primäre Gallen- säuren im Stuhl*
23-B2	C ₁₀ - Alkylen	1:1	1,3- Phenylendimethyl	400	205,8	568,6	908,6	0,6636	1,3948		
23-C1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,5	2,6- Di-formylpyridin	400	104,2	480	756,3				
23-C2	C ₁₀ - Alkylen	1:1	2,6- Di-formylpyridin	400	208,4	480	912,7	0,6592	2,3176		
23-D1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,5	1,6-Dioxohexan- 1,6-diyl	400	115,8	426,6	773,7				
23-D2	C ₁₀ - Alkylen	1:1	1,6-Dioxohexan- 1,6-diyl	400	231,5	426,6	947,3	0,6404	2,2948		
24-A1	C ₁₀ - Alkylen	1:1,6	1,3- Phenylendimethyl	329,1	270,9	467,9	900	0,6586	1,3198		
24-A2	C ₁₀ -	1:1,6	2,6-	327,2	272,8	392,7	900	0,6938	1,8654		

	Alkylen		Diформилpyridin									
24-A3	C ₁₀ - Alkylen	1:1,6	1,6-Dioxohexan- 1,6-diyl	311,5	288,5	332,2	900	0,6846	1,9758			
25-A1	C ₁₀ - Alkylen	1:1,6	1,3- Phenylendimethyl	3949,4	3250,5	5614,3	10799,8	0,366	0,2862			
25-A2	C ₁₀ - Alkylen	1:1,6	1,3- Phenylendimethyl	3926,3	3273,7	4711,9	10800	0,583	0,849	0,2	26,3	
25-A3	C ₁₀ - Alkylen	1:1,6	1,6-Dioxohexan- 1,6-diyl	3983,9	3689,8	4248,7	11510,6	0,6502	1,495	0,25,0,51	36,3,29,2	
26-A1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,5	1,3- Phenylendimethyl	4600,6	1183,3	6540,1	8675,9	0,64905	2,7082			
27-A1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,5	1,3- Phenylendimethyl	2409,9	619,8	3425,8	4544,5	0,6652	2,6874			
27-A2	C ₁₀ - Alkylen	1:1	2,6- Diформилpyridin	2998,3	1562,4	3598,2	6841,1	0,5532	1,2818			
28-A2	C ₁₀ - Alkylen	1:1	1,3- Phenylendimethyl	300	154,3	426,5	681,5	0,6668	2,8324			
28-A3	C ₁₀ - Alkylen	1:0,5	1,3- Phenylendimethyl	300	231,5	426,5	797,2	0,6716	2,0856			
29-A1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,5	1,3- Phenylendimethyl	3943,4	1014,2	5605,8	7436,5	0,6628	2,1736			
29-A2	C ₁₀ - Alkylen	1:1	1,3- Phenylendimethyl	2880,4	1481,7	4094,7	6543,2	0,67	1,8818			

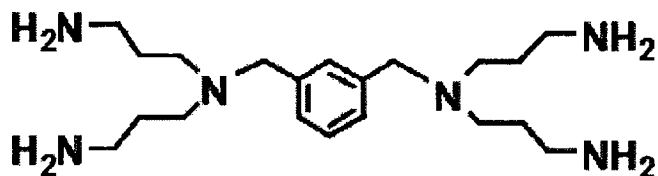
30-A1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,8	3,3'-(1H- Imidazol-3-ium- 1,3- diyl)dipropyl	300	108,2	373,6	612,2	0,573	2,889		
30-A2	C ₁₀ - Alkylen	1:1,2	3,3'-(1H- Imidazol-3-ium- 1,3- diyl)dipropyl	300	162,2	373,6	693,3	0,617	2,7334		
31-A1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,8	3,3'-(1H- Imidazol-3-ium- 1,3- diyl)dipropyl	2001,4	721,5	2492,5	4084,5	0,6018	2,9138		
31-A2	C ₁₀ - Alkylen	1:1,2	3,3'-(1H- Imidazol-3-ium- 1,3- diyl)dipropyl	2001,4	1082,1	2492,5	4624,8	0,6374	2,4926	0,5	16,2
32-A1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,8	3,3'-(1H- Imidazol-3-ium- 1,3- diyl)dipropyl	4700	1694,4	5853,3	9591,6	0,638	2,3254	0,5	19,8
33-A1	C ₁₀ - Alkylen	1:0,8	Succinyl	400	195,83	450,99	795,1	0,62	2,86		
33-A2	C ₁₀ - Alkylen	1:1,2	Succinyl	400	293,74	450,99	892,9	0,66	2,48		

33-A3	C ₁₀ - Alkylen	1:1,6	Succinyl	400	391,66	450,99	990,7	0,66	1,78		
33-A4	C ₁₀ - Alkylen	1:1,2	Succinyl	4000	2937,4 2	4509,85	8929,3	0,65	2,71	0,59	14,5
33-B1	C ₁₂ - Alkylen	1:0,8	Succinyl	400	214,14	450,99	813,4	0,68	1,83		
33-B2	C ₁₂ - Alkylen	1:1,2	Succinyl	400	321,21	450,99	920,4	0,68	2,31		
33-B3	C ₁₂ - Alkylen	1:1,6	Succinyl	400	428,28	450,99	1027,3	0,66	1,33		
33-B4	C ₁₂ - Alkylen	1:1,2	Succinyl	4000	3212,1 1	4509,85	9203,7	0,68	1,95	0,39	25,0

*% Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d.h.

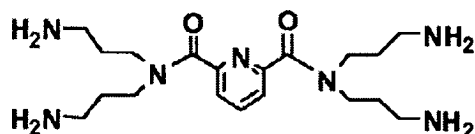
(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure) x 100/

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure + 3-OH-12-Oxocholansäure + Deoxycholsäure + Lithocholsäure)

Beispiel 15: N¹,N^{1'}-(1,3-Phenylenbis(methylen))bis(N¹-(3-aminopropyl)propan-1,3-diamin)

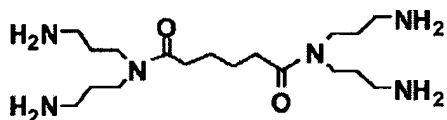
[0179] tert-Butyl-3,3'-azandiylbis(propan-3,1-diyl)dicarbamat (14,0 g, 0,038 mol) wurde in 150 mL Acetonitril gelöst. Zu der Lösung wurden 1,3-Bis(chlormethyl)benzol (3,34 g, 0,019 mol) gegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (13,2 mL, 0,076 mol). Die Reaktion wurde 20 Stunden bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatografie (Kieselgel, 15 Methanol in Dichlormethan) gereinigt und ergab 7,56 g (52%) reines tert-Butyl-3-,3',3'',3'''-(1,3-Phenylenbis(methylen))bis(azantriyl)tetrakis(propan-3,1-diyl)tetracarbat als ein braunes Öl. MS m/e (MH⁺), berechnet 765,55, gefunden 765,67.

[0180] tert-Butyl-3,3',3'',3'''-(1,3-phenylenbis(methylen))bis(azantriyl)tetrakis-(propan-3,1-diyl)tetracarbat (7,56 g, 0,099 mol) wurde in 40 mL Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde Trifluoressigsäure (30,5 mL, 0,396 mol) gegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und Toluol (100 mL) wurde zu dem Rückstand gegeben, um ein Heteroazeotrop zu bilden. Nach dem Entfernen des Toluols und der verbleibenden Trifluoressigsäure bildete sich ein brauner halbfester Stoff. Zu dem Rückstand wurde 4 N Salzsäure in Dioxan (40 mL) gegeben und das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es bildete sich ein hellbrauner Feststoff. Ethylether (150 mL) wurde zu der Mischung gegeben und der Feststoff wurde filtriert, mit Ethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet und ergab 5,78 g N¹,N^{1'}-(1,3-Phenylenbis(methylen)) bis (N¹-(3-aminopropyl)propan-1,3-diamin) als das Hexahydrochloridsalz in quantitativer Ausbeute. MS m/e (MH⁺), berechnet 365,33, gefunden 365,39.

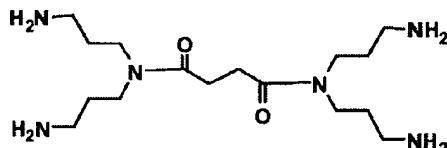
Beispiel 16: N²,N²,N⁶,N⁶-Tetrakis(3-aminopropyl)pyridin-2,6-dicarboxamid

[0181] Eine Lösung von tert-Butyl-3,3'-azandiylbis(propan-3,1-diyl)dicarbamat (9,94 g, 0,03 mol) und Diisopropylethylamin (7,82 mL, 0,045 mol) in 200 mL Dichlormethan wurde in einem Eisbad auf 4°C abgekühlt. Pyridin-2,6-dicarbonylsäuredichlorid (3,06 g, 0,015 mol) wurde in 50 mL Dichlormethan gelöst und wurde zu der Lösung von tert-Butyl-3,3'-azandiylbis(propan-3,1-diyl)dicarbamat tropfenweise gegeben. während der Zugabe blieb die Innentemperatur bei oder unter 4°C. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 3 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 N HCl (2 × 150 mL), Kochsalzlösung (150 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (150 mL) und Kochsalzlösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über einen Kieselgelpfropfen (15 Methanol in Dichlormethan) geleitet und ergab 11,2 Gramm Tetra-Boc-geschütztes N²,N²,N⁶,N⁶-Tetrakis(3-aminopropyl)pyridin-2,6-dicarboxamid als einen weißen Feststoff (94%). MS m/e (MH⁺), berechnet 794,50, gefunden 794,71.

[0182] Zu einer Lösung von Tetra-Boc-geschütztem N²,N²,N⁶,N⁶-Tetrakis(3-aminopropyl)pyridin-2,6-dicarboxamid (11,1 g, 0,014 mol) in 80 mL Dichlormethan wurde Trifluoressigsäure (21,6 mL, 0,28 mol) gegeben. Die Reaktion wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und Toluol (100 mL) wurde zu dem Rückstand gegeben, um ein Heteroazeotrop zu bilden. Das Lösungsmittel und die restliche Trifluoressigsäure wurden unter vermindertem Druck entfernt. Zu dem Rückstand wurde 4 N HCl in Dioxan (25 mL) gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und es bildete sich ein weißer Feststoff. Ethylether (150 mL) wurde zu der Mischung gegeben und der Feststoff wurde filtriert, mit Ethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet und ergab N²,N²,N⁶,N⁶-Tetrakis(3-aminopropyl)pyridin-2,6-dicarboxamid als das Pentahydrochloridsalz in quantitativer Ausbeute (8,02 g). MS m/e (MH⁺), berechnet 394,29, gefunden 394,3.

Beispiel 17: N¹,N¹,N⁶,N⁶-Tetrakis(3-aminopropyl)adipamid

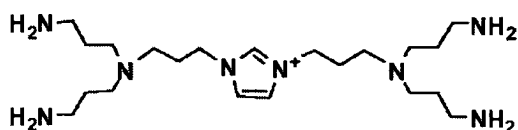
[0183] Die Titelverbindung wurde mit dem gleichen Verfahren wie oben für N²,N²,N⁶,N⁶-Tetrakis(3-aminopropyl)pyridin-2,6-dicarboxamid beschrieben hergestellt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum wurde 6,03 g N¹,N¹,N⁶,N⁶-Tetrakis(3-aminopropyl)adipamidtetrahydrochloridsalz als ein weißer Feststoff erhalten (78%). MS m/e (MH⁺), berechnet 373,33, gefunden 373,4.

Beispiel 18: N¹,N¹,N⁴,N⁴-Tetrakis(3-aminopropyl)succinamid

[0184] Eine Lösung von tert-Butyl-3,3'-azandiylbis(propan-3,1-diyl)dicarbamat (15,0 g, 0,045 mol) und Diisopropylethylamin (8,6 mL, 0,0495 mol) in 200 mL Dichlormethan wurde im Eisbad auf 4°C abgekühlt. Succinylchlorid (2,68 mL, 0,0226 mol) wurde in 50 mL Dichlormethan gelöst und wurde tropfenweise zu der Lösung von tert-Butyl-3,3'-azandiylbis(propan-3,1-diyl)dicarbamat gegeben. Während der Zugabe blieb die Innentemperatur bei oder unter 4°C. Nach der Zugabe wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einem 1:1-Gemisch von 1 N HCl und Kochsalzlösung (2 × 150 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (200 mL) und Kochsalzlösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde auf einer Kieselgelsäule gereinigt (5–10% Methanol in Dichlormethan) und ergab 14,92 g t-Boc-geschütztes N¹,N¹,N⁴,N⁴-Tetrakis(3-aminopropyl)succinamid als einen braunen Feststoff (88,6%).

[0185] Eine Lösung von Tetra-Boc-geschütztem N¹,N¹,N⁴,N⁴-Tetrakis(3-aminopropyl)succinamid (14,9 g, 0,02 mol) in 4 N HCl in Dioxan (100 mL, 0,4 mol) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. In der Lösung bildete sich ein Niederschlag. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Diethylether (100 mL) gegeben. Die Aufschlammung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde unter Stickstoffatmosphäre filtriert und mit Diethylether (3 × 100 mL) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute als ein Tetrahydrochloridsalz erhalten. MS m/e (MH⁺), berechnet 345,29, gefunden 345,3.

Beispiel 19: 1,3-Bis(3-(bis(3-aminopropyl)amino)propyl)-1H-imidazol-3-ium



[0186] Zu einer Lösung von 1,3-Bis(3-iodopropyl)-1H-imidazol-3-iumiodid (5,02 g, 9,4 mmol) in 100 mL Acetonitril wurde tert-Butyl-3,3'-azandiylbis(propan-3,1-diyl)dicarbamat (6,25 g, 18,8 mmol), gefolgt von Diisopropylethylamin (4,08 mL, 23,5 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatografie (Kieselgel, 15% Methanol in Dichlormethan, das 1% Trimethylamin enthielt) gereinigt. 1,3-Bis(3-(bis(3-(tert-butoxycarbonylamino)propyl)amino)propyl)-1H-imidazol-3-iumiodid wurde als weißer Feststoff (5,8 g, 66%) erhalten. MS m/e (MH⁺), berechnet 811,6, gefunden 811,7.

[0187] Eine Mischung von 1,3-Bis(3-(bis(3-(tert-butoxycarbonylamino)propyl)amino)propyl)-1H-imidazol-3-iumiodid (5,5 g, 5,8 mmol) in 4 N HCl in Dioxan (58,6 mL, 234 mmol) wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Toluol (3 × 100 mL) wurde zugegeben, um ein Heteroazeotrop zu bilden. Nach dem Entfernen des Toluols und restlichen Lösungsmittels wurde das gewünschte Produkt als ein Hexahydrochloridsalz in quantitativer Ausbeute erhalten. MS m/e (MH⁺), berechnet 411,39, gefunden 411,4.

Beispiel 20: Synthese von Imidazoliumvernetzern

[0188] Die Synthese von Bisimidazol-n-alkan. Eine Lösung von Na-Imidazol (0,1 mol) (Imidazolnatriumderivat, Aldrich 197637, CAS 5587-42-8) in 100 mL THF wurde hergestellt. Eine geeignete Menge des Dialkylbromids wurde zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Filtrat wurde unter Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde durch Säulenchromatografie unter Verwendung von 500 g Kieselgel und Ethylacetat gereinigt. Die daraus erhaltene Ausbeute betrug 50–80%. Das Produkt wurde durch $^1\text{H-NMR}$ und Massenspektrometrie identifiziert.

[0189] Synthese von 1-Alkyl-3-(1-bromalkyl)imidazoliumbromid. Dibromalkan (0,3 mol) wurde in einen Dreihalskolben gegeben, der mit einem Überkopfrührer ausgestattet war. Aceton wurde zugegeben, so dass die erhaltene Lösung 3 M war. Alkylimidazol (0,03 mol) wurde in Aceton gelöst und ergab eine 2 M Lösung. Dies wurde in den Kolben gegeben und die Reaktion wurde über Nacht bei 45–50°C gerührt. Am nächsten Tag wurde das Aceton im Vakuum abgesaugt, und das Produkt wurde durch Säulenchromatografie unter Verwendung von 500 g Kieselgel und 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH gereinigt. Die Ausbeute lag im Bereich von 60–70% an Materialien, die von einem klaren Öl bis hin zu einem weißen Feststoff variierten. Das Produkt wurde durch $^1\text{H-NMR}$ und Massenspektrometrie identifiziert.

[0190] Die Synthese von 1,3-Dialkylimidazoliumbromid modifiziertem Polymer. Das gewünschte Polyamingerüstgel wurde in Wasser gelöst und mit einer äquimolaren NaOH-Lösung neutralisiert. Eine geeignete Menge einer Lösung von 1,3-Dialkylimidazoliumbromid in Methanol wurde zu der Polyaminlösung gegeben. Das Gemisch wurde 24 Stunden auf 75°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das modifizierte Polyamingerüst durch Aussetzen des Gels einem zweimaligen Waschen mit Methanol, einem Waschen mit 0,5 M HCl und zweimaligem Waschen mit Wasser gewaschen. Jedes Waschen bestand aus einem Verfahren, bei dem das Gel 30 Minuten gerührt wurde, dem Waschlösemittel ausgesetzt wurde, zentrifugiert wurde und die überstehende Flüssigkeit dekantiert wurde und die Waschlösung zugegeben wurde. Nach dem letzten Waschen mit Wasser wurde das Gel in einen Lyophilisator gegeben, um das Wasser zu entfernen. Das Gel wurde als ein weißes flockiges Material isoliert.

[0191] Die Synthese von n-Alkylbisimidazol. Imidazolnatrium-Derivat (27 g, 0,29 Mol) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (2,2 g, 6 mmol) (beide im Handel von Aldrich erhältlich) wurde in einen 1 L-Dreihalskolben eingewogen. Ein Überkopfrührer, ein Rückflusskühler mit einem Einlass für eine trockene Inertgasatmosphäre wurden an dem Kolben angebracht. Der verbleibende Hals wurde mit einem Gummiseptum ausgestattet. Wasserfreies THF (250 mL) wurde in den Kolben gegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eine geeignete Menge Alkyldibromid (1,12-Dibromdodecan, 16. g, 0,049 mol) in 50 mL THF wurde zugegeben. Nach 3-5-tägigem Rühren und Verfolgen des Reaktionsverlaufs mit DC wurden die Feststoffe abfiltriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck getrocknet, um ein Öl zu erzeugen. Das Produkt wurde durch Zugabe von CH_2Cl_2 und fünfmaliges Waschen mit Wasser und dann Waschen der organischen Schicht mit wasserfreiem Magnesiumsulfat gereinigt. Die Reinheit wurde durch DC (10% MeOH, 90% CH_2Cl_2) überwacht, bis kein Imidazol-Ausgangsmaterial mehr vorhanden war. Die erhaltenen Ausbeuten lagen im Bereich von 80–90%. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 25°C, δ ppm): 7,62 (s), 7,1, 6,90 (Imidazol), 4,0 (tr), 1,8 (br), 1,25 (br, Alkan). Ein ähnliches Syntheseverfahren wurde für 1,10-Dibromdecan verwendet.

[0192] Die Synthese von Bis(1-bromalkylimidazoliumbromid)alkan. In einem trockenen, verschlossenen Rundkolben wurde eine geeignete Menge an Dibromalkan (Dibromdodecan 48,7 g, 0,14 mol) vorgelegt und 49 g Aceton, 1 g MeOH wurde als Lösungsmittel zugegeben. Hierzu wurde frisch hergestelltes n-Alkylbisimidazol (10 g, 0,033 mol) tropfenweise zugegeben. Es wurde 2–3 Tage bei 55°C erhitzt. Das Produkt wurde durch Ausfällen des Produkts isoliert. Man ließ die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abkühlen und gab sie dann langsam in ein Becherglas mit 250 mL schnell gerührtem Hexan. Das Produkt schlug sich als Öl nieder. Das Hexan wurde entfernt und der Niederschlag wurde mit den folgenden Lösungsmitteln gerührt/gewaschen, um überschüssiges Dibromalkan zu entfernen; Ethylacetat und Diethylether. Der weiße Niederschlag wurde in einen Vakuumofen gegeben, um überschüssiges organisches Lösungsmittel zu entfernen.

[0193] Die Ausbeuten lagen im Bereich von 60%. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 25°C, δ (ppm): 9,1 (s), 7,7 (Imidazolium), 4,21 (tr, $-\text{CH}_2$ -Imidazolium), 3,4 ($-\text{CH}_2\text{Br}$), 1,9 (br), 1,4 (br, Alkan). Eine ähnliches Syntheseverfahren wurde verwendet, um sämtliche Bisimidazoliumalkylhalogenid-Vernetzer z. B. Bisimidazolium- C_{10} -Vernetzer, Bisimidazolium- C_{12} -Vernetzer, Bisimidazolium- C_{12} -Kern- C_3 -Vernetzer herzustellen.

Beispiel 21: Die Synthese eines Vernetzers, Bis-1-alkyl-4,4'-trimethylenbis(1-methylpiperidin)-Ligand

[0194] In einen Rundkolben wurden 42,34 g (0,20 mol) Dibrompropan und 20 mL Methanol eingewogen. Der Kolben wurde 15–20 Minuten auf 55°C erwärmt. Anschließend wurde 10,0 g (0,041 mol) 4,4'-Trimethylenbis(1-methylpiperidin) zu der Lösung gegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch man 12 Stunden rühren und stoppte die Reaktion durch die Entfernung der Wärmezufuhr und Abkühlen auf Raumtemperatur. Das Produkt wurde durch Ausfällung der Reaktionslösung in einer Lösung von Aceton:Hexan 3:1 isoliert, gefolgt von Filtration und Waschen mit Hexan. Die Ausbeute betrug 24,6 g (91% Ausbeute). Das Produkt wurde durch ¹H-NMR und Massenspektrometrie identifiziert.

Beispiel 22: Monomeransatz zur Synthese von ligandhaltigen N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C₄-BTA)-Polymeren

[0195] Die Synthese von ligandhaltigen BTA-Polymeren durch den Monomeransatz wurde in einem 4 × 6-Bibliotheksformat mit 8 mL-Fläschchen durchgeführt. N-alpha-(tert-Butoxycarbonyl)-L-tryptophan-N-succinimidylester (Boc-Trp-OSU) wurde im Handel erhalten (TCI America CAS 3392-1 1-8). Die Synthese wurde in einem zweistufigen Verfahren durchgeführt.

[0196] Schritt 1 (Vorschrift für ligandenmodifiziertes BTA).

Eine 75 Gew.-%-ige Lösung von N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin (C₄-BTA) in N-Methylpyrrolidon (NMP) wurde in die Fläschchen abgefüllt, gefolgt von einer Lösung des Liganden (20 Gew.-% in NMP). Die Fläschchen wurden verschlossen und das Gemisch wurde bei 80°C gerührt, wobei 18 Stunden bei 500 UpM gerührt wurde, dann auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Das Anbringen des Liganden an C₄-BTA wurde durch MS bestätigt. Die Mengen an eingesetztem C₄-BTA, NMP und Boc-Trp-OSu sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

[0197] Schritt 2 (Vernetzung des modifizierten BTA-Monomers). Die C₄-BTA-Ligandmischung wurde anschließend mit unverdünntem 1,10-Dibromdecan (DBD) oder Epichlorhydrin (ECH) behandelt. Die Reaktionen wurden verschlossen und 18 Stunden bei 80°C unter Rühren bei 500 UpM erhitzt bis die Reaktionsmischung gelierte. Proben, die gelierten, wurden mit Methanol (2×), 1 M NaOH-Lösung, Wasser (3×) gewaschen, dann zur Trockene lyophilisiert. Die Mengen der Reaktanten sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Vorschrift #			
	C ₄ -BTA	NMP	Boc-Trp-Osu
100-A1	911,14	1459,15	288,86
100-A2	734,37	2107,32	465,63
100-A3	529,07	2860,07	670,93
100-A4	339,34	3555,74	860,66

Probe Nr.	Amine Monomer	Ligand	Ver-netzer	Amine: Vernetzer-Molverhältnis	Ligand: Amin-Mol-verhältnis zu BTA	100-A1 (mg)	100-A2 (mg)	100-A3 (mg)	100-A4 (mg)	Ver-netzer (mg)	BA-Bindungsaffinität Assay A (mmol/g)	BA-Bindungs-kapazität Assay B (mmol/g)
34-A1	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1:2	1:0,25	650,435	0	0	0	130,28	0,47	2,95
34-A2	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1:4	1:0,25	650,435	0	0	0	260,56	0,41	0,62
34-A3	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1:6	1:0,25	650,435	0	0	0	390,85	0,37	0,68
34-A4	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1:8	1:0,25	650,435	0	0	0	521,13	0,36	1,01
34-B1	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1:2	1:0,5	0	0	0	0	104,69	0,44	2,42
34-B2	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1:4	1:0,5	0	0	0	0	209,38	0,42	1,26
34-B3	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1:6	1:0,5	0	806,535	0	0	314,06	0,38	1,23
34-B4	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1:8	1:0,5	0	806,535	0	0	418,75	0,37	1,15
35-A1	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:1	1:0,5	0	806,535	0	0	211,27	0,57	3,20

35-A2	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:2	1:0,25	0	806,5 35	0	0	422,54	0,65	2,31
35-A3	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:3	1:0,25	0	0	0	0	633,81	0,55	1,06
35-A4	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:4	1:0,25	0	0	0	0	845,09	N/A	1,81
35-B1	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:1	1:0,5	0	1013, 94	0	1013, 94	169,77	0,58	2,80
35-B2	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:2	1:0,5	0	1013, 94	0	1013, 94	339,54	0,63	1,74
35-B3	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:3	1:0,5	0	1013, 94	0	1013, 94	509,30	0,46	0,63
35-B4	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:4	1:0,5	0	1013, 94	0	1013, 94	679,07	0,48	0,76
35-C1	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:1	1:1	0	167,5 6	0	0	125,25	N/A	1,12
35-C2	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:2	1:1	0	167,5 6	0	0	250,51	0,54	0,88
35-C3	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1:3	1:1	0	167,5 6	0	1119, 4693	375,76	0,54	0,83

*Boc-Trp-Osu is 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-1H-indol-3-yl)-1-oxopropyl

Tierproben, die mit dem Monomeransatz hergestellt wurden, folgen.

Probe Nr.	Ligand	Amin: Ver-netzer-Molverhältnis	Ligand: Amin-Molverhältnis	BTA (mg)	Ligand (mg)	NMP (uL)	Ver-netzer (mg)	BA-Bindung Assay A (mmol/g)	BA-Bindung Assay B (mmol/g)	BA-Bindung Hamster (mmol/g)	BA-Bindung % Primäre Gallensäuren im Stuhl*	Quellung (g/g)
36-A1	Boc-Trp-Osu	1	0,25	3037,1	962,9	4731,4	2879,1	0,57	3,20	0,62	12,0	0,92
37-A1	Boc-Trp-Osu	1	0,25	5315	1685	1685	5038,4	0,58	3,28	0,51	17,7	0,80
38-B1	Trp (De-Boc of	1	0,25	3037,1	962,9	4731,4	2879,1	0,59	3,27	0,55	14,8	0,62

[0198] Herstellung von de-Boc-Trp-Tierprobe (38-B1). Nach dem Anbringen des Boc-Trp-OSu-Liganden an dem Polymer wie oben beschrieben, wurde das Polymer mit zwei zusätzlichen Waschschritten von HCl in Dioxan (4 M) behandelt. Das Polymer wurde dann mit Wasser, 10 Vol.-% NH_4OH (2×) und Wasser (3×) gewaschen, bevor zur Trockene lyophilisiert wurde.

Beispiel 23: Gerüstansatz zur Synthese von ligandhaltigen C_4 -BTA-Polymeren

[0199] Das Gerüst wurde durch Mischen von unverdünntem C_4 -BTA mit 50 Gew.-%-igen 1,10-Dibromdecan (DBD) in N-Methylpyrrolidon (NMP) hergestellt. Zusätzliche NMP wurde zugegeben, um eine Gesamtkonzentration von Vernetzer und C_4 -BTA gleich 37,5 Gew.-% zu erhalten. Das Gemisch wurde bei 70°C unter Rühren bei 400 UpM erhitzt, bis die Mischung ein Gel bildete. Das Gel wurde noch für weitere insgesamt 22 Stunden erhitzt, bevor man Abkühlen ließ. Der Feststoff wurde in Methanol zerrieben, mit Methanol, 1 M NaCl, MeOH, Wasser (3×) gewaschen, dann zur Trockene lyophilisiert und ergab klebrige Teilchen.

[0200] Das Gerüst wurde portionsweise auf eine 4 × 6 Bibliotheksplatte mit 8 mL Fläschchen aufgeteilt. Hierzu wurde eine 20 Gew.-%-ige Lösung des Liganden (Thiazolium) in NMP gegeben. Die Fläschchen wurden mit NMP gefüllt, um ein Gesamtvolumen von 2,5 mL zu erreichen. Das Gemisch wurde 18 Stunden bei 80°C unter Rühren bei 500 UpM gerührt. Die Reaktionen wurden abgekühlt, mit Methanol, 1 M NaOH und Wasser gewaschen, dann zur Trockene lyophilisiert. Die für die Reaktionen verwendeten Mengen folgen.

Probe Nr.	Amin- Mono- mer	Ligand	Ver- net- zer	Amin: Vernetzer Mol- verhältnis	Ligand: Amin- Molver- hältnis	BTA-DBD Gerüst (mg)	Ligand (mg)	NMP (uL)	BA- Bindungs- affinität	
									Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)
40-A1	BTA	keiner	DBD	0,625	0	300	0	2380	0,60	3,29
40-A2	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,04	300	5,78	2374,22	0,60	3,29
40-A3	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,08	300	11,56	2368,44	0,61	3,27
40-A4	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,12	300	17,33	2362,67	0,60	3,23
40-A5	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,16	300	23,11	2356,89	0,60	3,21
40-A6	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,2	300	28,89	2351,11	0,61	3,20
40-B1	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,25	300	36,11	2343,89	0,60	3,23
40-B2	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,3	300	43,33	2336,67	0,60	3,17
40-B3	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,35	300	50,56	2329,44	0,61	3,22
40-B4	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,4	300	57,78	2322,22	0,60	3,20
40-B5	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,45	300	65,00	2315	0,59	3,12
40-B6	BTA	Thiazolium	DBD	0,625	0,5	300	72,22	2307,78	0,61	3,16

Tierproben, die mit dem Gerüstansatz hergestellt wurden, sind nachfolgend aufgeführt:

Probe Nr.	Ligand	Lösungsmittel	Amin: Vernetzer-Molverhältnis	Ligand: Amin-Molverhältnis	BTA-DBD-Gerüst (mg)	Ligand (mg)	Lösungsmittel (uL)
41-A2	Amphiphil	NMP	0,625	0,25	3000	399,4	28410,6
41-A1	Amphiphil	NMP	0,625	0,1	3000	159,8	28650,2
41-B2	Boc-Trp-Osu	NMP	0,625	0,25	3000	377,3	28432,7
42-A1	Tryptamin	NMP	0,625	0,25	3000	261,4	18548,6
43-A3	Thiazolium	NMP	0,625	0,25	3000	358,1	18451,9
37-A3	Thiazolium	NMP	0,625	0,5	3000	716,2	18093,8
44-B6	C ₁₀ -Pyridinium	NMP	0,625	0,25	3000	356,4	38453,6
43-A2	3-(2-Bromethyl-indol)	NMP	0,625	0,1	3000	84,2	18725,8
44-A1	C ₃ -Thiophenium	DMSO	0,625	0,25	3000	361	18449
44-A2	C ₃ -Thiophenium	DMSO	0,625	0,5	3000	721,9	18088,1
45-A1	(3-Brompropyl)-trimethylammoniumbromid	DMSO	0,625	0,25	5000	408,77	17608,23
45-A2	C ₃ -Methylimidazolium	DMSO	0,625	0,25	5000	447,92	17569,08
45-A3	C ₃ -pyrrolidinium	DMSO	0,625	0,25	5000	435,44	17581,56
45-A4	C ₃ -Benz-thiazolium	DMSO	0,625	0,25	5000	527,87	17489,13
45-A5	C ₃ -Methyl-thiazolium	DMSO	0,625	0,25	5000	620,35	17396,65

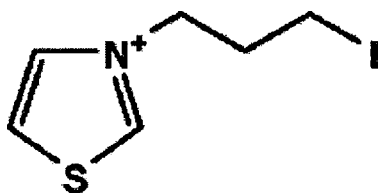
Probe Nr.	BA- Bindungsaffinität	BA- Bindungskapazität	BA- Bindungsretention	Gallensäure- binding	Quellung (g/g)
	Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)		% Primäre Gallensäuren im Stuhl*	
41-A2	0,65	3,17	0,58	4,3	1,29
41-A1	0,64	3,25	0,62	5,7	1,00
41-B2	0,64	3,11	0,51	3,0	1,50
42-A1	0,62	3,25	0,60	8,1	0,64
43-A3	0,62	3,23	0,73, 0,42	6,4, 5,2	1,33
37-A3	0,59	2,99	0,35	6,4	8,30
44-B6	0,59	3,04	0,55	9,0	24,20
43-A2	0,62	3,25	0,67	6,1	N/A
44-A1	0,62	3,26			1,23
44-A2	0,63	3,16			0,75
45-A1	0,62	3,26			0,59
45-A2	0,62	3,27			0,56
45-A3	0,62	3,23			0,89
45-A4	0,62	3,23			0,40
45-A5	0,62	3,20			0,52

*% Primäre Gallensäuren im Stuhl in % der gesamten gemessenen: d.h.

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure) x 100/

(Cholsäure + Chenodeoxycholsäure+ 3-OH-12-Oxochoholsäure + Deoxycholsäure + Lithocholsäure)

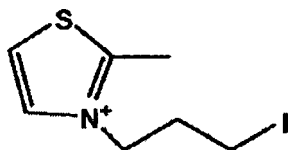
Beispiel 24: Thiazolium: 3-(3-Iodpropyl)thiazol-3-ium



[0201] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung derselben Vorschrift wie oben beschrieben hergestellt. Thiazol (4 g, 0,047 mol) und Diiodpropan (27,2 mL, 0,24 mol) wurden in Acetonitril (15 mL) 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend wurde das Rühren bei Raumtemperatur über Nacht fortgesetzt. Der weiße Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde mit Diethylether (100 mL) versetzt. Das Gemisch

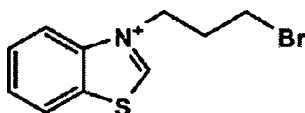
wurde im Kühlschrank über Nacht abgekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Acetonitril (20 mL) und dann Ether (3 × 30 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen unter vermindertem Druck wurde 17 g (95%) des gewünschten Produkts als ein gelber Feststoff erhalten. MS m/e (MH⁺), berechnet 253,95, gefunden 254,0. ¹H-NMR bestätigte die Struktur.

Beispiel 25: C₃-Methylthiazolium: 3-(3-Iodpropyl)-2-methylthiazol-3-ium



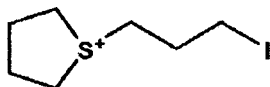
[0202] Zu einer Lösung von 2-Methylthiazol (3,0 g, 0,03 mol) in Acetonitril (15 mL) wurde Diiodpropan (17,4 mL, 0,15 mol) gegeben. Die Reaktion wurde 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, dann wurde das Rühren bei Raumtemperatur über Nacht fortgesetzt. Der weiße Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde mit Diethylether (100 mL) versetzt. Es bildeten sich weiße Kristalle. Die Mischung wurde im Kühlschrank über Nacht abgekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Acetonitril (20 mL) und dann Ether (3 × 30 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen unter vermindertem Druck wurde 8,41 g Produkt als ein weißer Feststoff (71%) erhalten. MS m/e (MH⁺), berechnet 267,97, gefunden 268,0. ¹H-NMR bestätigte die Struktur.

Beispiel 26: C₃-Benzthiazolium: 3-(3-Brompropyl)-benzo[d]thiazol-3-ium



[0203] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung derselben Vorschrift wie oben beschrieben hergestellt. Benzothiazol (22,5 mL, 0,2 mol) und 1,3-Dibrompropan (102 mL, 1 mol) wurden 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt, worauf 35,5 g des gewünschten Produkts als ein gelber Feststoff (69%) erhalten wurde. MS m/e (MH⁺), berechnet 257,98, gefunden 258,0. ¹H-NMR bestätigte die Struktur.

Beispiel 27: C₃-Thiophenium-Ligand: 1-(3-Iodpropyl)tetrahydro-1H-thiophenium



[0204] Eine Mischung von Tetrahydrothiophen (3,0 g, 0,034 mol) und Diiodpropan (7,86 mL, 0,068 mol) in Acetonitril (3,4 mL) wurde über Nacht bei 65°C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Acetonitril (3 × 10 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum wurde das gewünschte Produkt als ein weißer Feststoff (6,13 g, 47%) erhalten. MS m/e (MH⁺), berechnet 256,99, gefunden 257,0. ¹H-NMR bestätigte die Struktur.

Beispiel 28: C₁₀-Pyridinium-Ligand: die Synthese von 1-Bromdeacyl-N-pyridiniumbromid

[0205] Zu einem kräftig gerührten Kolben mit 1,10-Dibromdecan (337,2 mL, 1,5 mmol) wurde Pyridin in Aceton (50 Vol.-%; 16,2 mL, 0,1 mmol) tropfenweise über 5 Stunden bei 30°C gegeben. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, wurde das Gemisch 18 Stunden auf 45°C erhitzt. Man ließ das Reaktionsgemisch etwas abkühlen und der erhaltene weiße Niederschlag wurde mit einem Büchner-Trichter abfiltriert. Das Produkt wurde gründlich mit Hexan (3 × 100 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde durch identifiziert ¹H-NMR und Massenspektrometrie identifiziert.

Beispiel 29: Die Synthese von Bisimidazol-n-alkan-Liganden

[0206] Eine Lösung von Na-Imidazol (0,1 mol) (Imidazolnatrium-Derivat, Aldrich 197637, CAS 5587-42-8) in 100 mL THF. Eine geeignete Menge des Dialkylbromids wurde zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Filtrat wurde unter Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde durch Säulenchromatografie unter Verwendung von 500 g Kieselgel und Ethylacetat gereinigt. Die erhaltene Ausbeute betrug 50–80%. Das Produkt wurde durch ¹H-NMR und Massenspektrometrie identifiziert.

Beispiel 30: C₃-Methylimidazol-Ligand: die Synthese von
1-Methyl-3-(1-brompropyl)imidazoliumbromid-Ligand

[0207] Dibromalkan (0,3 mol) wurde in einem Dreihalskolben, der mit einem Überkopfrührer ausgestattet war, vorgelegt. Aceton wurde zugegeben, so dass die erhaltene Lösung 3 M war. Methylimidazol (0,03 mol) wurde in Aceton gelöst, um in eine 2 M Lösung zu erhalten. Diese wurde in den Kolben gegeben und die Reaktion wurde über Nacht bei 45–50°C gerührt. Am nächsten Tag wurde das Aceton im Vakuum abgesaugt und das Produkt wurde durch Säulenchromatografie unter Verwendung von 500 g Kieselgel und 90:10 CH₂Cl₂:MeOH gereinigt. Die Ausbeute lag im Bereich von 60–70% an Materialien, die von einem klaren Öl bis hin zu einem weißen Feststoff variierten. Das Produkt wurde durch ¹H-NMR und Massenspektrometrie identifiziert.

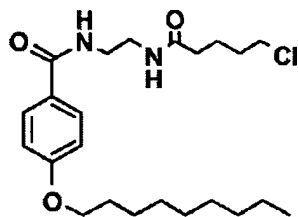
Beispiel 31: Die Synthese von 1-Alkylmethylpyrrolidin-Ligand

[0208] Dibromalkan (0,3 mol) wurde in einem Dreihalskolben, der mit einem Überkopfrührer ausgestattet war, vorgelegt. Aceton wurde zugesetzt, so dass die erhaltene Lösung 3 M war. Eine 1-Methylpyrrolidinlösung (0,03 mol) wurde in Aceton gelöst, um eine 2 M Lösung zu erhalten. Diese wurde in den Kolben gegeben und die Reaktion wurde über Nacht bei 55°C gerührt. Das Aufarbeitungsverfahren hing von der Form des Produkts ab, wenn beispielsweise das Produkt aus der Lösung ausfiel, wurde der Feststoff abfiltriert und mit Aceton gewaschen und wenn das Produkt ein Öl war, wurde das Aceton im Vakuum abgesaugt und das Produkt wurde durch Säulenchromatografie unter Verwendung von 500 g Kieselgel und CH₂Cl₂:MeOH gereinigt. Die Ausbeute lag im Bereich von 60–70% an Materialien, die von einem klaren Öl bis hin zu einem weißen Feststoff variierten. Das Produkt wurde durch ¹H-NMR und Massenspektrometrie identifiziert.

Beispiel 32: die Synthese von mit 1,3-Dialkylimidazoliumbromid-Liganden modifizierten Polymeren

[0209] Das gewünschte Polyamingerüstgel wurde in Wasser gelöst und mit einer äquimolaren Lösung von NaOH neutralisiert. Eine geeignete Menge einer Lösung von 1,3-Dialkylimidazoliumbromid in Methanol wurde zu der Polyaminlösung gegeben. Das Gemisch wurde 24 Stunden auf 75°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das modifizierte Polyamingerüst durch Aussetzen des Gels einem Waschen mit Methanol (2×), einem Waschen mit 0,5 M HCl und einem Waschen mit Wasser (2×) gewaschen. Bei jedem Waschen wurde das Gel 30 Minuten gerührt, dem Waschlösungsmittel ausgesetzt und zentrifugiert; die überstehende Flüssigkeit wurde dekantiert und das Waschlösungsmittel wurde zu dem Gel gegeben. Nach dem letzten Waschen mit Wasser, wurde das Gel in einen Lyophilisator gegeben, um das Wasser zu entfernen. Das Gel wurde als ein weißes, flockiges Material isoliert.

Beispiel 33: Amphiphiler Ligand: N-(2-(5-Chlorpentanamido)ethyl)-4-(nonyloxy)benzamid-Ligand



[0210] Schritt A: 1,4-(Nonyloxy)benzoylchlorid. Zu einer Suspension von 4-(Nonyloxy)benzoesäure (6,02 g, 0,0228 mol) in 100 mL Dichlormethan wurde DMF (0,176 mL, 0,00228 mol), gefolgt von Thionylchlorid (2,5 mL, 0,0342 mol) gegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wurde eine klare Lösung. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde unter Hochvakuum über Nacht getrocknet. Das Produkt (6,54 g) wurde als braunes Öl erhalten, das direkt im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

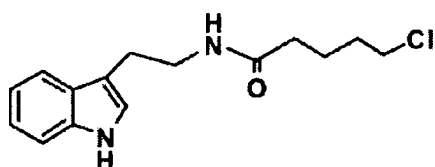
[0211] Schritt B: tert-Butyl-2-(4-(nonyloxy)benzamido)ethylcarbamate. Eine Lösung von tert-Butyl-2-aminoethylcarbamate (3,65 g, 0,0228 mol) und Diisopropylethylamin (4,76 mL, 0,0274 mol) in 100 mL Dichlormethan wurde in einem Eisbad auf 4°C abgekühlt. 4-(Nonyloxy)benzoylchlorid (6,54 g, 0,0228 mol) wurde in 50 mL Dichlormethan gelöst und wurde tropfenweise zu der tert-Butyl-2-aminoethylcarbamatlösung gegeben. Während der Zugabe blieb die Innentemperatur bei oder unter 4°C. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit 1 N HCl (2 × 150 mL), Kochsalzlösung (150 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (150 mL) und Kochsalzlösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über einen Kiesel-

gelpfropfen geleitet (15% Methanol in Dichlormethan). Das reine Produkt (9,1 g) wurde als ein weißer Feststoff erhalten (98%).

[0212] Schritt C: tert-Butyl-2-(4-(nonyloxy)benzamido)ethylcarbamate. Zu einer Lösung von tert-Butyl-2-(4-(nonyloxy)benzamido)ethylcarbamate (9,1 g, 0,0224 Mol) in 100 mL Dichlormethan wurde Trifluoressigsäure (17,25 mL, 0,224 mol) gegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Toluol (100 mL) wurde zu dem Rückstand gegeben, um ein Heteroazeotrop zu bilden. Das Lösungsmittel und restliche Trifluoressigsäure wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz (2 Tage) getrocknet. Das Produkt wurde als Trifluoracetatsalz erhalten, das direkt in dem nächsten Schritt eingesetzt wurde.

[0213] Schritt D: N-(2-(5-Chlorpentanamido)ethyl)-4-(nonyloxy)benzamid. Eine Lösung von tert-Butyl-2-(4-(nonyloxy)benzamido)ethylcarbamate-Trifluoracetatsalz aus dem vorhergehenden Schritt und Diisopropylethylamin (11,7 mL, 0,0672 mol) in 150 mL Dichlormethan wurden in einem Eisbad auf 4°C abgekühlt. 5-Chlorvaleroylchlorid (2,88 mL, 0,0224 mol) wurde in 50 mL Dichlormethan gelöst und wurde tropfenweise zu der obigen Lösung gegeben. Während der Zugabe blieb die Innentemperatur bei oder unter 4°C. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Sie wurde dann mit 150 mL Dichlormethan aufgenommen. Das Gemisch wurde mit 1 N HCl (2 × 300 mL), Kochsalzlösung (300 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (300 mL) und Salzlösung (300 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in Acetonitril umkristallisiert und ergab reines N-(2-(5-Chlorpentanamido)ethyl)-4-(nonyloxy)benzamid als einen weißen Feststoff (9,36 g, 98%). MS (EI) m/e (MNa⁺), berechnet (für C₂₃H₃₇ClN₂O₃Na⁺) 447,24, gefunden 447,21.

Beispiel 34: Tryptamin-Ligand: (2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-5-chloropentanamid



[0214] Eine Lösung von 2-(1H-Indol-3-yl)ethanamin (5,10 g, 0,032 mol) und Diisopropylethylamin (7,23 mL, 0,042 mol) in 100 mL Dichlormethan wurde in einem Eisbad auf 4°C abgekühlt. 5-Chlorvaleroylchlorid (4,2 mL, 0,32 mol) wurde in 50 mL Dichlormethan gelöst und wurde tropfenweise zu der Lösung von 2-(1H-Indol-3-yl)ethanamin gegeben. Während der Zugabe blieb die Innentemperatur bei oder unter 4°C. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit 1 N HCl (2 × 150 mL), Kochsalzlösung (150 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (150 mL) und Kochsalzlösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatografie (Kieselgel, 15 Methanol in Dichlormethan) gereinigt. Reines Produkt (7,9 g) wurde als ein gelber Feststoff erhalten (89%). MS m/e (MH⁺), berechnet 279,13, gefunden 279,16. Diese Synthese kann verwendet werden, um andere aminosäurebasierte Liganden durch Substituieren des entsprechenden Aminreaktanten für 2-(1H-Indol-3-yl)ethanamin herzustellen (z. B. die Verwendung von 3-Methylbutan-1-amin, um einen Leu-basierten Liganden herzustellen).

Beispiel 35: DMP 504-Vergleichsbeispiel

[0215] Unter Stickstoff wurde Dibromdecan (12,10 g, 0,039 mol) zusammen mit Methanol (13 mL) und N,N-Dimethylformamid (13 mL) in einen Rundkolben (100 mL) mit einem mechanischen Rührer und Rückflusskühler gefüllt. Diaminohexan (4,55 g, 0,039 mol) wurde in den Kolben gegeben und das Gemisch wurde unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach 35 Minuten trat Gelierung ein, und das mechanische Rühren wurde gestoppt. Das erhaltene Gel wurde 17 Stunden bei 85°C gehärtet. Das gebildete Polymer wurde gequollen und in Wasser (zweimal, 80 mL), Methanol (zweimal, 80 mL), Wasser (zweimal, 80 mL), Ethanol (einmal, 500 mL), Wasser (einmal, 100 mL), HCl (1 M, 80 mL), Ethanol (500 mL) und Wasser (100 mL) zerrieben und zur Trockene lyophilisiert.

Probe Nr.	Gallensäurebin- dungsaffinität	Gallensäurebin- dungskapazität	Gallensäurebin- dungsretention	
	Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)	
46-A1	0,52	2,60	6,22	4,6

Beispiel 36: Die Synthese von N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-diaminododecan (C₁₂-BTA)-, N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,10-diaminodecan (C₁₀-BTA)-, N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,8-diaminooctan(C₈-BTA)-, N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,4-diaminobutan (C₄-BTA)-Kügelchen mit 1,3-Dichlorpropanol (DCP)

[0216] Die Synthese von C₁₂-BTA-DCP, C₁₀-BTA-DCP, C₈-BTA-DCP, C₄-BTA-DCP-Kügelchen wurden in einem semi-kontinuierlichen Parallelpolymerisationsreaktor (SCPPR) durchgeführt. C₄-BTA-, C₈-BTA-, C₁₀-BTA- und C₁₂-BTA-Monomere wurden in 11 mL-Glasröhrchen gefüllt und in einem Eisbad auf 5°C gekühlt, und Wasser wurde zugegeben. Salzsäure (HCl, 37 Gew.-% in Wasser) wurde langsam zu dieser Lösung gegeben, gefolgt von 2-minütigem Mischen. Dodecylbenzolsulfonsäure-Natriumsalz (DDS) (Molekulargewicht (MG) 348, 48, 15 Gew.-% in Wasser) und der Vernetzer 1,3-Dichlorpropanol (DCP) (MG 128,99) wurden zu der Lösung gegeben, gefolgt von 5-minütigem Mischen. Die organische Schicht aus Heptan und Span 80 (MG 428,60, 15 Gew.-% in Heptan) wurde dann zu der wässrigen Lösung gegeben. Die Reagenzgläser wurden in den SCPPR geladen, verschlossen und unter einen Druck von 70 Pfund/Quadratzoll (psi) (4,83 × 10⁵ Pa) gesetzt. Man ließ die Reaktion 17 Stunden bei 75°C unter Rühren (400 UpM) reagieren. Die erhalten festen Polymerkügelchen wurden dann in Ethanol gequollen, mit (1) wässriger HCl(1 M), (2) Wasser, (3) NaOH (1 M), (4) Wasser (3×) gewaschen und zur Trockene lyophilisiert. Verschiedene Syntheseexperimente sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Probe Nr.	Wässrige Schicht							Organische Schicht		
	Monomer		Lösungs- mittel	Säure	Tensid	Vernetzer	Lösungs- mittel	Tensid		
	BTA-Kern	BTA Gew. (mg)	Wasser (mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	DCP (mg)	Heptan (mg)	Span 80 (mg)		Polymer- Produkt
47-A1	C ₁₀	400	949,2	0,0	6,8	218,9	1947,7	155,8		Kügelchen
47-A2	C ₁₀	400	965,5	0,0	13,8	218,9	1981,2	158,5		Kügelchen
47-A3	C ₁₀	400	982,5	0,0	21,1	218,9	2016,0	161,3		Kügelchen
47-A4	C ₁₀	400	1000,0	0,0	28,6	218,9	2052,0	164,2		Gel
47-A5	C ₁₀	400	1035,6	36,4	7,4	218,9	2125,1	170,0		Kügelchen
47-A6	C ₁₀	400	1053,5	36,4	15,0	218,9	2161,7	172,9		Kügelchen
47-B1	C ₁₀	400	1071,9	36,4	23,0	218,9	2199,6	176,0		Kügelchen
47-B2	C ₁₀	400	1091,1	36,4	31,2	218,9	2238,9	179,1		Kügelchen
47-B3	C ₁₀	400	1363,9	36,4	18,2	218,9	2798,6	223,9		Gel
47-B4	C ₁₀	400	1053,5	36,4	15,0	218,9	2161,7	172,9		Kügelchen
47-B5	C ₁₀	400	834,4	36,4	12,8	218,9	1712,1	137,0		Kügelchen
47-B6	C ₁₀	400	671,4	36,4	11,2	218,9	1377,8	110,2		Gel
47-C1	C ₁₀	400	1122,1	72,9	8,0	218,9	2302,5	184,2		Kügelchen
47-C2	C ₁₀	400	1141,4	72,9	16,3	218,9	2342,2	187,4		Gel
47-C3	C ₁₀	400	1161,4	72,9	24,9	218,9	2383,2	190,7		Kügelchen
47-C4	C ₁₀	400	1182,2	72,9	33,8	218,9	2425,8	194,1		Kügelchen
48-A1	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	120,3	2149,9	172,0		Kügelchen
48-A2	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	180,5	2149,9	172,0		Kügelchen
48-A3	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	240,7	2149,9	172,0		Kügelchen
48-A4	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	300,9	2149,9	172,0		Kügelchen
48-A5	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0		Kügelchen
48-A6	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0		Kügelchen
48-B1	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0		Kügelchen
48-B2	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0		Gel

48-B3	C ₁₂	400	949,2	0,0	6,8	204,6	1947,7	155,8	Gel
48-B4	C ₁₂	400	965,5	0,0	13,8	204,6	1981,2	158,5	Gel
48-B5	C ₁₂	400	982,5	0,0	21,1	204,6	2016,0	161,3	Gel
48-B6	C ₁₂	400	1000,0	0,0	28,6	204,6	2052,0	164,2	Kügelchen
48-C1	C ₁₂	400	1030,0	34,1	7,4	204,6	2113,5	169,1	Kügelchen
48-C2	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0	Kügelchen
48-C3	C ₁₂	400	1066,1	34,1	22,8	204,6	2187,6	175,0	Gel
48-C4	C ₁₂	400	1085,1	34,1	31,0	204,6	2226,7	178,1	Gel
48-C5	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	10,7	Gel
48-C6	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	50,2	Gel
48-D1	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	89,6	Kügelchen
48-D2	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	129,0	Kügelchen
48-D3	C ₁₂	400	1110,8	68,1	7,9	204,6	2279,3	182,3	Kügelchen
48-D4	C ₁₂	400	1129,9	68,1	16,1	204,6	2318,6	185,5	Kügelchen
48-D5	C ₁₂	400	1149,7	68,1	24,6	204,6	2359,3	188,7	Kügelchen
48-D6	C ₁₂	400	1170,3	68,1	33,4	2401,4	192,1	204,6	Gel
49-A1	C ₄	400	1076,9	46,1	15,4	277,1	2209,7	176,8	Gel/Kügelchen
49-A2	C ₄	400	1128,7	46,1	37,6	277,1	2316,2	185,3	Gel/Kügelchen
49-A3	C ₄	400	1185,9	46,1	62,1	277,1	2433,5	194,7	Kügelchen
49-A4	C ₄	400	1249,1	46,1	89,2	277,1	2563,2	205,1	Kügelchen

Beispiel 37: Die Synthese der C₁₂-BTA-DCP-, C₁₀-BTA-DCP-, C₈-BTA-DCP-, C₄-BTA-DCP-Kügelchen für die In-vivo-Studie

[0217] Ein 250 mL-Dreihalsrundkolben, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Rückflusskühler und einem Thermometer, wurde mit C₁₂-BTA (5,0 g, 11,66 mmol) und Wasser (1 mL 1,39) beschickt. Das erhaltene Gemisch wurde 5 Minuten in einem Eisbad gerührt. Salzsäure (1,15 mL, 11,66 mmol, 37 Gew.-% in Wasser) wurde langsam über einen Zeitraum von 2 Minuten zugegeben. Das Gemisch wurde weitere 2 Minuten im Eisbad gerührt, bevor dieses entfernt wurde. DDS (1,24 mL, 15 Gew.-% in Wasser) wurde dann zu dem obigen Gemisch gegeben und 2 Minuten gerührt. 1,3-Dichlor-2-propanol (2,56 g, 19,83 mmol) wurde zugegeben. Heptan (21,59 mL) und Span 80-Lösung (20,32 mL, 15 Gew.-% in Heptan) wurden dann zugegeben. Das fertige Gemisch wurde bei 220 UpM mit einem Überkopfrührer gerührt und in einem Ölbad bei 75°C erhitzt. Die Innentemperatur der Reaktion lag bei 70°C. Nach 3 Stunden wurde eine Dean-Stark-Behandlung durchgeführt, um das Wasser als Azeotrop aus Heptan und Wasser zu entfernen (bei 80°C). Die Reaktion wurde

beendet, nachdem die Temperatur des Gemischs 100°C erreichte oder nachdem das gesamte Wasser in dem Reaktionsgemisch wurde gesammelt.

[0218] Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Rühren wurde gestoppt, und die organische Schicht wurde dekantiert. Die Kügelchen wurden mit 150 mL Isopropylalkohol gewaschen, gefolgt von einem Waschen mit HCl (150 mL, 1,0 M), einem Waschen mit Wasser, zweimaligem Waschen mit NH₄OH (150 mL, 10 Gew.-% in Wasser), einem Waschen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung und dreimaligem Waschen mit Wasser. Die Kügelchen wurden 48 Stunden lyophilisiert. Das Endprodukt wurde in einer Ausbeute von 80% (4,9 g) isoliert. Verschiedene Syntheseexperimente sind nachfolgend aufgeführt.

[0219] Säurebeladung der Probe 51-D1. Das isolierte trockene Kügelchen, das aus 51-D1 (Beispiel 37) hergestellt wurde, wurde in einen Kolben gegeben. Unter Verwendung von 1 M HCl-Lösung in Wasser wurde eine geeignete Menge an HCl zu den Kügelchen gegeben, so dass die erhaltenen Kügelchen 5, 10, 15 und 20 Gewichtsprozent an Chlorid enthielten. Der Chloridgehalt in dem Kügelchen wurde später durch Elementaranalyse bestätigt, und festgestellt, dass er 5, 9, 12 bzw. 19 Gew.-% betrug. Die Probenbezeichnungen für diese Verbindungen waren 79-A1, 79-A2, 79-A3 bzw. 79-A4.

	Wässrige Schicht						Organische Schicht		
	Monomer		Lösungs- mittel	Säure	Tensid	Vernetzer	Lösungs- mittel	Tensid	Polymer- produkt
	BTA- Kern	BTA-Gew. (mg)	Wasser (mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	DCP (mg)	heptanes (Mg)	Span 80 (mg)	
Probe Nr.									
50-A1	C ₁₂	1600	4191	136	60	818	8600	688	Kügelchen
50-A2	C ₁₂	1600	4599	272	99	818	9437	755	Kügelchen
51-A1	C ₄	2000	5678	231	203	1385	11651	932	Kügelchen
51-B1	C ₈	2000	5300	196	76	1177	10877	870	Kügelchen
51-C1	C ₁₀	2000	5267	182	75	1094	10808	865	Kügelchen
51-D1	C ₁₂	2000	5239	170	75	1023	10750	860	Kügelchen
52-A1	C ₈	7460	19770	731	282	4390	40568	3245	Kügelchen
53-A1	C ₁₂	8250	21609	702	309	4219	44342	3547	Kügelchen
54-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	1427	23176	1854	Kügelchen
55-A1	C ₁₂	5000	13096	425	187	2106	26874	2150	Kügelchen
56-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	2595	23176	1854	Kügelchen
57-A1	C ₁₂	25000	65482	2128	935	12786	134369	10750	Kügelchen
58-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	3761	26874	2150	Kügelchen
59-A1	C ₄	5000	14731	577	737	3464	30227	2418	Kügelchen
60-A1	C ₁₂	10000	26193	851	374	5115	53748	4300	Kügelchen
61-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2557	26874	2150	Kügelchen
62-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2557	26874	2150	Kügelchen
63-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	1427	23176	1854	Kügelchen
64-A1	C ₁₂	5000	13096	425	187	2106	26874	2150	Kügelchen
65-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	2595	23176	1854	Kügelchen
66-A1	C ₁₂	10000	26193	851	374	5115	53748	4300	Kügelchen
67-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	1956	26874	2150	Kügelchen
68-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2256	26874	2150	Kügelchen
69-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2407	26874	2150	Kügelchen
70-A1	C ₁₂	25000	65480	2125	935	10530	134370	10750	Kügelchen

80-A1	C ₁₂	5000	13096	425	187	2557	26874	2150	Kügelchen
81-A2	C ₁₂	5000	13096	425	187	2106	26874	2150	Kügelchen

Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

		BA- Bindungs- kapazität Assay B- Daten (mmol/g)	BA- Bindungs- affinität Assay A- Daten (mmol/g)	BA-Bindungs- retention Hamster (mmol/g)	% Primäre Gallensäure im Stuhl	Phosphat- bindung Assay B- Daten (mmol/g)	Quellung	
Biblio- thek	BTA- Kern						Quellung (g/g)	Klebrigkeit*
50-A1	C ₁₂	3,34	0,64	0,50	10,9		0,65	2
50-A2	C ₁₂	3,33	0,64	0,43	12,8		0,97	2
51-A1	C ₄	3,19	0,37	0,15	10,5		5,98	0
51-B1	C ₈	3,28	0,45	0,33	3,5		0,99	0
51-C1	C ₁₀	3,26	0,54	0,40	5,7		0,27	1
51-D1	C ₁₂	3,32	0,64	0,34	8,5		0,38	2
52-A1	C ₈	3,24	0,46	0,24	2,5	0,26	1,15	0
53-A1	C ₁₂	3,18	0,66	0,36	6,5		0,69	2
54-A1	C ₁₂	3,25	0,65	0,35	14,8	0,28	2,16	2
55-A1	C ₁₂	3,27	0,67	0,52	17,3	0,23	0,39	2
56-A1	C ₁₂	3,01	0,66	0,34	20,4	0,08, 0,10	0,82	0
57-A1	C ₁₂	3,03	0,67	0,38	18,8, 16,4	0,07	0,41	1
58-A1	C ₁₂	2,87	0,67	0,32	25,9	0,07	0,50	0
59-A1		3,17	0,39			0,61	3,09	
79-A1	C ₁₂	2,99	0,66	0,55	18,6		0,64	0
79-A2	C ₁₂	2,95	0,65	0,54	17,3		0,64	0
79-A3	C ₁₂	2,85	0,62	0,51	14,3		0,64	0
79-A4	C ₁₂	2,74	0,64				0,64	0
60-A1	C ₁₂	3,08	0,67	0,41	11,6		0,60	0
61-A1	C ₁₂	3,16	0,64		12,7		1,08	0
62-A1	C ₁₂	3,15	0,66				0,26	0
63-A1	C ₁₂	3,30	0,63				3,00	2
64-A1	C ₁₂	3,20	0,66				1,30	1
65-A1	C ₁₂	2,83	0,66				0,41	1
66-A1	C ₁₂	2,98	0,67				0,50	1
67-A1	C ₁₂	3,13	0,65				0,73	2

68-A1	C ₁₂	2,99	0,66				0,37	2
69-A1	C ₁₂	3,15	0,66				0,41	1
70-A1	C ₁₂		0,65					2
80-A1	C ₁₂	3,12	0,66			0,15	0,65	22
81-A2	C ₁₂	3,14	0,66			0,20	0,97	2

* Klebrigkeitsszahl 0 = frei fließende Kügelchen, 1 = etwas weiche Kügelchen, 2 = etwas klebige Kügelchen,
3 = klebrig und weich

Beispiel 38: Die Synthese von C₁₂-BTA-, C₁₀-BTA-, C₈-BTA-, C₄-BTA-Kügelchen mit 1,1'-(Dodecan-1, 12-diyl)bis(3-brompropyl)-1H-imidazol-3-ium (C₁₂-Kern, C₃-Bisimidazolium)-Vernetzer

[0220] Die Synthese der C₁₂-BTA-C₁₂-Kern, C₃-Bisimidazolium-, der C₁₀-BTA-C₁₂-Kern, C₃-Bisimidazolium und der C₄-BTA-C₁₂-Kern, C₃-Bisimidazolium-Kügelchen wurde in einem SCPPR durchgeführt. C₄-BTA-, C₈-BTA-, C₁₀-BTA- und C₁₂-BTA-Monomere wurden in 11 mL Glasröhrchen gefüllt und in einem Eisbad auf 5°C gekühlt und Wasser wurde zugegeben. Salzsäure (HCl, 37 Gew.-% in Wasser) wurde langsam zu dieser Lösung gegeben, gefolgt von einem 2-minütigen Mischen. DDS (15 Gew.-% in Wasser) und eine Lösung des

entsprechenden Vernetzungsmonomers (40 Gew.-% in Wasser) der Formel $X-R_1-X$ (wobei X Halo ist, wie beispielsweise Chlor oder Brom, und R_1 C_{12} -Kern/ C_3 -Bisimidazolium ist) wurden zugegeben. Diese Lösung wurde 5 Minuten gemischt und die organische Schicht aus Heptan und Span 80 (15 Gew.-% in Heptan) wurde zu der wässrigen Phase gegeben. Die Reagenzgläser wurden in den SCPPR geladen, verschlossen und unter einen Druck von 70 psi gesetzt. Die Reaktion wurde 17 Stunden bei 75°C unter Rühren (400 UpM) durchgeführt. Die festen Polymerkügelchen wurden dann in Ethanol gequollen, mit wässriger HCl (1 M), Wasser (3×) gewaschen und zur Trockene lyophilisiert. Verschiedene Syntheseexperimente sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

		Wässrige Schicht						Organische Schicht			
	Monomer	Lösungsmittel	Säure	Tensid	Vernetzer	Lösungsmittel	Tensid				
Probe Nr.	BTA-Kern	BTA-Gew. (mg)	Wasser (mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	C ₁₂ -Kern/C ₃ -Bisimidazolium (mg)	Heptan (mg)	Span 80 (mg)	Polymer-produkt		
71-A1	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel		
71-A2	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel		
71-A3	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel		
71-A4	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel		
71-B1	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel		
71-B2	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel		
71-B3	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel		
71-B4	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel		
71-C1	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel		
71-C2	C ₄	100	995	12	42	424	2986	239	Gel		
71-C3	C ₄	100	1124	12	48	491	3372	270	Gel		
71-C4	C ₄	100	1253	12	53	558	3758	301	Gel		
71-D1	C ₄	100	890	12	14	357	2670	214	Gel		
71-D2	C ₄	100	872	12	32	357	2615	209	Gel		
71-D3	C ₄	100	853	12	50	357	2560	205	Kügelchen		
71-D4	C ₄	100	835	12	69	357	2505	200	Gel		
72-C1	C ₁₀	100	502	9	9	282	1507	15	Gel		
72-C2	C ₁₀	100	619	9	10	282	1857	68	Gel		
72-C3	C ₁₀	100	806	9	12	282	2419	153	Gel		
72-C4	C ₁₀	100	1156	9	16	282	3468	312	Gel		
72-D1	C ₁₀	100	960	9	0	282	2880	230	Gel		
72-D2	C ₁₀	100	1057	9	40	282	3172	254	Kügelchen		
72-D3	C ₁₀	100	1177	9	88	282	3530	282	Gel		

72-D4	C ₁₀	100	1326	9	149	282	3979	318	Gel
73-B1	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	Kügelchen
73-B2	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	Kügelchen
73-B3	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	Kügelchen
73-B4	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	Kügelchen
73-D1	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	Kügelchen
73-D2	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	Kügelchen
73-D3	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	Kügelchen
73-D4	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	Kügelchen

Beispiel 39: C₁₂-BTA-C₁₂-Kern, C₃-Bisimidazolium- und C₄-BTA-C₁₂-Kern, C₃-Bisimidazolium-Kügelchen zur In-vivo-Studie

[0221] Ein 500 mL-Dreihalsrundkolben, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Rückflusskühler und einem Thermometer, wurde mit C₁₂-BTA (5,0 g 11,66 mmol) und 5,67 mL Wasser beschickt. Das erhaltene Gemisch wurde 5 Minuten in einem Eisbad gerührt. Salzsäure (1,15 mL, 11,66 mmol, 37 Gew.-% in Wasser) wurde langsam über einen Zeitraum von zwei Minuten zugegeben. Die Mischung wurde für weitere zwei Minuten im Eisbad gerührt, bevor dieses entfernt wurde. DDS (9,83 mL, 15 Gew.-% in Wasser) wurde dann zu dem obigen Gemisch gegeben und für zwei Minuten gerührt. Eine organische Phase des vernetzenden Monomers (32,94 mL, 18,66 mmol, 40 Gew.-% in Wasser) der Formel X-R₁-X (wobei X Halo ist, wie beispielsweise Chlor oder Brom, und R₁ C₁₂-Kern, C₃-Bisimidazolium ist), Heptan (82,74 mL) und Span 80-Lösung (77,82 mL, 15 Gew.-% in Heptan) wurde zu dem Gemisch gegeben. Die fertige Mischung wurde bei 220 UpM mit einem Überkopfrührer gerührt und im Ölbad bei 75°C erhitzt. Die Innentemperatur der Reaktion lag bei 70°C. Nach 3 Stunden wurde eine Dean-Stark-Behandlung durchgeführt, um das Wasser als Azeotrop aus Heptan und

Wasser bei 80°C zu entfernen. Dies wurde durch Erhöhen der Temperatur des Ölbad erreicht. Der Endpunkt des Verfahrens ergab sich mit dem Erreichen einer Temperatur der Mischung von 100°C oder wenn das gesamte Wasser in dem Reaktionsgemisch gesammelt worden war.

[0222] Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Rühren wurde gestoppt, und die organische Schicht wurde dekantiert. Die Kügelchen wurden mit 150 mL Isopropylalkohol gewaschen, gefolgt von einem Waschen mit HCl (150 mL, 1,0 M), einem Waschen mit Wasser, einem Waschen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung und dreimaligem Waschen mit Wasser. Die Kügelchen wurden 48 Stunden lyophilisiert. Das Endprodukt wurde in 80 Ausbeute (4,9 g) isoliert.

Wässrige Schicht						Organische Schicht		
	Monomer		Lösungsmittel	Säure	Tensid	Vernetzer	Lösungsmittel	Tensid
Probe Nr.	BTA-Kern	BTA-Gew. (mg)	Wasser (mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	C ₁ -Kern, C ₃ -Bisimidazolium (mg)	Heptan (mg)	Span 80 (mg)
82-D3	C ₄	100	853	11,53	50,3	356	2560	204,8
74-A1	C ₄	2000	17069	231	1006	7139	51207	4097
75-A1	C ₄	3000	25603	346	1509	10709	76810	6145
76-A1	C ₄	6000	51207	692	3019	21418	153620	12290
77-A1	C ₁₂	3794	26189	323	1118	10000	78566	6285
77-A2	C ₁₂	3794	26189	323	1118	10000	78566	6285
78-A1	C ₁₂	5000	34510	426	1474	13177	103529	8282
								Polymer-produkt

Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	BTA-Kern	Assay B (mmol/g)	Assay A (mmol/g)	In-vivo-Bindung (mmol/g)	% Primäre Gallensäure im Stuhl	Quellung (g/g)	Klebrigkeit	eingesetzter Ligand
77-A1	C ₁₂	2,74	0,62	0,49	9,6	32	0	
77-A2	C ₁₂	2,83	0,62	0,44	12,4	25	1	
75-A1	C ₄	3,06	0,54	0,34	3,7	25	1	

Beispiel 40: Hydrophobe Post-Polymerisation von Kügelchen, die mit C₄-BTA und C₁₂-Kern, C₃-Bisimidazolium-Vernetzer zur In-vivo-Studie hergestellt wurden

[0223] Probe 82-D3, die in Beispiel 39 beschrieben ist, wurde in einem größeren Maßstab an der Bank wiederholt (3 g BTA-C₄-Kern wurde verwendet). Die erhaltenen Kügelchen wurden gewaschen und wie oben beschrieben. Mit den erhaltenen Kügelchen wurde das folgende Verfahren durchgeführt. Zu 11 mL-Glasröhrchen wurde N-Methylpyrrolidon (NMP) gegeben, um die C₄-BTA-vernetzten C₁₂-Kern, C₃-Bisimidazolium-Kügelchen zu quellen. Das Hydrophobisierungsmittel (entweder 1,12-Dibromdodecan oder 1-Bromdecan) wurde zugegeben und die Röhrchen wurden mit Überkopfrührern ausgestattet, verschlossen und mit Stickstoff gespült. Die Post-Polymerisationsreaktion verlief für 18 Stunden bei 75°C. Nach dem Abkühlen wurden die Kügelchen mit Ethanol verdünnt und durch Waschen mit Ethanol (2×), 1 M HCl (2×) und Wasser (3×) gewaschen. Die Kügelchen wurden durch Lyophilisation über Nacht getrocknet.

Probe Nr.	Kügelchen	1,12-Dibromdodecan (g)	1-Bromdecan (g)	N-Methylpyrrolidon (mL)
83-A1	1,00	1,00		4,50
83-A3	1,00	1,50		5,70
84-A1	1,00		1,00	4,50
84-A3	1,00		1,50	5,70

Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Assay B (mmol/g)	Assay A (mmol/g)	Hamster In-vivo-Bindung (mmol/g)	% Primäre Gallensäure im Stuhl	Quellung (g/g)
83-A1	2,94	0,60			10,1
83-A3	2,95	0,61	0,37	5,0	10,8
84-A1	2,99	0,61			47,4
84-A3	2,90	0,61			48,7

Beispiel 41: Synthese von C₄-BTA-Kügelchen mit TMBMP-DBD (4, 4'-(Propan-1,3-diyl)bis(1-(10-bromodecyl)-1-methylpiperidinium))

[0224] Ein 1 L-Reaktor, ausgestattet mit Überkopfrührer, Rückflusskühler und einem Thermoelement, wurde mit C₄-BTA (7,24 g, 22,9 mmol), Wasser (56,0 mL), Acetonitril (27,2 mL) und DDS-Lösung (23,9 mL, 15 Gew.-% in Wasser) beschickt. Das Gemisch wurde 5 Minuten gerührt. Nachdem eine homogene Lösung erhalten worden war, wurde TMBMP-DBD (30,7 g, 36,6 mmol) zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde weitere 5 Minuten gerührt, bevor Heptan (182,9 mL) und Span 80 (172,0 mL, 15 Gew.-% in Heptan) zugegeben wurden. Die fertige Mischung wurde bei 150 UpM mit einem Überkopfrührer gerührt. Das externe Öl wurde innerhalb 1 Stunde auf 75°C hochgefahren. Die Innentemperatur der Reaktion lag bei 72–75°C. Nach 16 Stunden wurde eine Dean-Stark-Behandlung durchgeführt, um das Acetonitril und Wasser bei 80°C zu entfernen. Dies wurde durch Erhöhen der Temperatur des Ölbad auf 95°C erreicht. Der Endpunkt des Verfahrens ergab sich mit dem Erreichen einer Temperatur der Mischung von 95°C oder wenn das gesamte Wasser in dem Reaktionsgemisch gesammelt worden war.

[0225] Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Rühren wurde gestoppt, und die organische Schicht wurde durch Vakuum entfernt. Die Kügelchen wurden zweimal mit 500 mL Ethanol gewaschen und durch Filtration gesammelt. Vor der Post-Polymerisation wurden die Kügelchen 24 Stunden unter Vakuum getrocknet. Das Endprodukt wurde in einer Ausbeute von 67% (25 g) isoliert.

[0226] Die Post-Polymerisation, eine weitere Reaktion mit halogeniertem hydrophobem Ligand, wurde mittels Parallelsynthese durchgeführt. NMP und trockene Kügelchen, die aus dem vorherigen Verfahren erhalten wurden, wurden in ein 12 mL-Reagenzglas gegeben. Die Lösung des halogenierten hydrophoben Liganden (20 Gew.-% in NMP) wurde dann zugegeben. Die Menge jeder Komponente wurde in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Die Mischung wurde 5 Minuten bei 400 UpM mit einem Überkopfrührer gerührt, bevor 16 Stunden Wärme bei 75°C zugeführt wurde. Die erhaltenen Kügelchen wurden zweimal mit NMP, zweimal mit Ethanol, dreimal mit 0,5 M HCl-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und dreimal mit Wasser gewaschen, gefolgt von Trocknen unter Vakuum.

Probe Nr.	Hydrophober Ligand	Monomer: Vernetzendes Monomer: Hydrophober Ligand-Verhältnis	Kügelchen	Hydrophober Ligand	NMP
			(mg)	(mg)	(mg)
85-A1	1,12-Dibromodecan	1:1,6:0,5	1000	99	4396
85-B1	1,12-Dibromodecan	1:1,6:1,5	1000	297	5187
86-A1	1-Bromodecan	1:1,6:0,5	1000	75	4300
86-B1	1-Bromodecan	1:1,6:1,5	1000	225	4902

87-B1	1,12-Dichlordodecan	1:1,6:1,5	1000	216	4865
88-A1	1-Chloroctan	1:1,6:1	1000	90	4359
88-B1	1-Chloroctan	1:1,6:3	1000	269	5076

Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Hydrophober Ligand	Monomer: Vernetzendes Monomer: Hydrophober Ligand Verhältnis	BA-Bindungsaffinität	BA-Bindungs-kapazität	BP-Bindungsretention	% Primäre Gallensäure im Stuhl	Quellung
			Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)		(g/g)
85-A1	1,12-Dibromdodecan	1:1,6:0,5	0,58	2,7			8
85-B1	1,12-Dibromdodecan	1:1,6:1,5	0,6	2,6	0,46	10,7	6
86-A1	1-Bromdodecan	1:1,6:0,5	0,59	2,72			43
86-B1	1-Bromdodecan	1:1,6:1,5	0,63	2,56	0,48	8,3	39
87-B1	1,12-Dichlordodecan	1:1,6:1,5	0,59	2,61	0,38	5,9	7
88-A1	1-Chloroctan	1:1,6:1	0,55	2,45			31
88-B1	1-Chloroctan	1:1,6:3	0,57	2,61	0,38	4,8	25

Beispiel 42: Synthese von C₄-BTA-Kügelchen mit TMBMP-DBUD (4, 4'-(Propan-1,3-diyl)bis(1-(11-bromundecyl)-1-methylpiperidinium))

[0227] Die Synthese von C₄-BTA mit TMBMP-DBUD wurde mittels Parallelsynthese durchgeführt. TMBMP-DBUD (438 mg) wurde in ein 12 mL-Glasröhrchen gegeben, gefolgt von der Zugabe von Wasser (1.514 mg) und C₄-BTA (100 mg). Nach dem Mischen von C₄-BTA mit TMBMP-DBUD wurde DDS (179 mg, 15 Gew.-% in Wasser) zugegeben. Danach wurde die organische Phase aus Heptan (2,733 mg) und Span 80-Lösung (2,667 mg, 15 Gew.-% in Heptan) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Überkopfrührer bei 400 UpM gerührt. Das Fläschchen wurde verschlossen und 17 Stunden bei 75°C erhitzt.

Beispiel 43: Die Synthese von vernetzten Kügelchen aus C₁₂-BTA-Kügelchen mit TMBMP-DBD (4,4'-(Propan-1,3-diyl)bis(1-(10-bromdecyl)-1-methylpiperidinium))

[0228] Ein 250 mL-Dreihalskolben, ausgestattet mit Überkopfrührer, einem Rückflusskühler und einem Thermometer, wurde mit C₁₂-BTA (1,63 g, 3,8 mmol) und Wasser (14,4 mL) beschickt. Das erhaltene Gemisch wurde 5 Minuten in einem Eisbad gerührt und Salzsäure (374 µl, 3,8 mmol, 37 Gew.-% in Wasser) wurde langsam zugegeben. Nachdem das Eisbad entfernt worden war, wurde dann Dodecylbenzolsulfonsäure-Natriumsalz (2,77 mL, 15 Gew.-% in Wasser) zu der obigen Mischung gegeben und 2 Minuten gerührt, gefolgt von der Zugabe von 4,4'-(Propan-1,3-diyl)bis(1-(10-bromdecyl)-1-methylpiperidinium) (5,09 g, 6,01 mmol). Heptan (40,8 mL) und Span 80-Lösung (38,3 mL, 15 Gew.-% in Heptan) wurden dann jeweils zugegeben. Die fertige Mischung wurde bei 170 UpM mit einem Überkopfrührer gerührt und im Ölbad bei 75°C erhitzt. Die Innentemperatur der Reaktion lag bei 75°C. Nach 16 Stunden wurde eine Dean-Stark-Behandlung durchgeführt, um das Wasser

als Azeotrop aus Heptan und Wasser zu entfernen (bei 80°C); erreicht durch Erhöhung der Temperatur des Ölbads bis 95°C. Der Endpunkt des Verfahrens ergab sich mit dem Erreichen einer Temperatur der Mischung von 100°C oder wenn das gesamte Wasser in dem Reaktionsgemisch gesammelt worden war.

[0229] Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Rühren wurde gestoppt, und die organische Schicht wurde dekantiert. Die Kügelchen wurden durch zweimaliges Waschen mit Ethanol, zweimaliges Waschen mit 0,5 M HCl Lösung, einmaligem Waschen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung und zweimaligem Waschen mit Wasser gewaschen. Die Kügelchen wurden 48 Stunden im Vakuum getrocknet.

Probe Nr.	Monomer: Vernetzen- des Mono- mer-Verhält- nis	BA-Bin- dungsaffini- tät	BA-Bin- dungskapa- zität	BA-Bin- dungsreten- tion	% Primäre Gallensäure im Stuhl	Quellung
		Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)		(g/g)
89-A1	1:1,6	0,58	2,72	0,28	3,7	33

Beispiel 44: Die Synthese von vernetzten Kügelchen aus mit C₄-BTA-Kügelchen mit Dibromdecan über die Präpolymer-Route

[0230] Eine Prozesschemie-Workstation Advantage Serie 3400 von Argonaut, ausgestattet mit Überkopfrührer, Rückflusskühler, Stickstoffeinlassöffnung und Kühlaggregat FP88 von Julabo, wurde verwendet, um Präpolymerlösung herzustellen. Zu dem 250 mL-Reaktionskolben wurden 50 g (166,63 mmol) 1,10-Dibromdecan und 50 g Ethanol gegeben. Das Gemisch wurde auf 50°C bei 300 UpM erhitzt, um sicherzustellen, dass 1,10-Dibromdecan vollständig in Ethanol gelöst war. 32,965 g (104,14 mmol) C₄-BTA und 32,96 g Ethanol wurden in ein separates 100-mL-Becherglas gegeben, um eine 50 Gew.-%-ige Lösung von C₄-BTA in Ethanol herzustellen. Diese Lösung wurde dann in den 250 mL-Reaktionskolben gegeben, der die 50 Gew.-%-ige Lösung von 1,10-Dibromdecan in Ethanol enthielt. Man erwärmte die Reaktion 90 Minuten auf 50°C. Die Viskosität der Reaktion erhöhte sich im Laufe der Zeit, aber es trat keine Gelbildung auf. Die Reaktion wurde 5 Minuten unter Verwendung des Kühlaggregats abgekühlt. Dann wurde Salzsäurelösung (30,37 mL einer 37 Gew.-%-igen wässrigen Salzsäure in 65,9 mL entionisiertem Wasser) zu dem Reaktionsgemisch gegeben, um die Reaktion zu quenchen. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und dann wurde Ethanol mit einem Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur entfernt. Die erhaltene Präpolymerlösung wurde dann filtriert, um etwaiges nicht-umgesetztes 1,10-Dibromdecan zu entfernen. Vor dem nächsten Einsatz wurde die Lösung wurde dann in einer 250 mL-Pyrex-Glasflasche mit Deckel gelagert. Der prozentuale Feststoffgehalt der Lösung wurde durch thermogravimetrische Analyse bestimmt und betrug 58 Gew.-% des Präpolymers in Wasser.

[0231] Die Synthese der Kügelchen wurde in einer Prozesschemie-Workstation Advantage Serie 3400 von Argonaut, ausgestattet mit Überkopfrührer, Rückflusskühler, Stickstoffeinlassöffnung und Kühlaggregat FP88 von Julabo durchgeführt. Mineralöl wurde als eine kontinuierliche Phase mit 10 Gew.-% Span 80 als Tensid verwendet. 30 g (21,5 mmol) der Präpolymerlösung (58 Gew.-% in Wasser) wurde in den Reaktor gegeben. Der Reaktionskolben wurde mit 300 UpM gerührt und auf 50°C erwärmt. Dann wurde 6,98 mL (27,925 mmol) 4 M Natriumhydroxid, zuvor hergestellt, in den Reaktionskolben gegeben und man ließ 1 Minute mischen. Das Rühren wurde gestoppt und 101,17 mL Mineralöl Lösung, die 10 Gew.-% Span 80 enthielt, wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Rühren bei 300 UpM wurde fortgesetzt, die Reaktionstemperatur wurde auf 60°C erhöht und die Reaktion wurde für 17 Stunden unter Stickstoff-Inertgasatmosphäre fortgesetzt. Die Reaktion wurde mit Hilfe des Kühlaggregats auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Reaktionsinhalt wurde anschließend auf eine Filterfritte überführt, um die überschüssigen diskreten und kontinuierlichen Phasen zu entfernen. Die so gebildeten Kügelchen wurden dann mit 100 mL Hexan (zweimal), 100 mL Ethanol (zweimal), 100 mL wässriger Salzsäurelösung (0,5 M), 100 mL 10 Vol.-%-iger wässriger Ammoniumhydroxidlösung (zweimal) und schließlich 100 mL entionisiertem Wasser (dreimal) gewaschen. Die Kügelchen wurden dann 48 Stunden im Vakuum getrocknet, um Wasser zu entfernen. Das Endproduktgewicht betrug 5,2 gm.

[0232] Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	BA-Bindungsaffinität	BA-Bindungs-kapazität	BA-Bindungs-retention	% Primäre Gallensäure im Stuhl	Quellung
	Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)		(g/g)
90-A2	0,647	3,23	0,45	15,8	0,38

Beispiel 45: Die Lösungspolymerisation von N,N,N',N'-(3-Aminopropyl)diaminododecan-2-methyl-1,3-bis(oxiran-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium-Gel

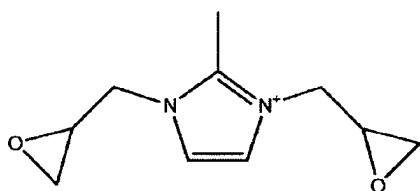
[0233] Ein 40 mL-Fläschchen, ausgestattet mit Magnetrührer, wurde mit N,N,N',N'-(3-Aminopropyl)diaminododecan (4,0 g, 9,3 mmol) und Wasser (4,7 mL) beschickt. Das Gemisch wurde 5 Minuten gerührt; dann wurde 2-Methyl-1,3-bis(oxiran-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium-(3,0 g, 13,1 mmol) zugegeben. Das Fläschchen wurde unter Rühren 17 Stunden in einem Ölbad bei 70°C erhitzt. Es wurde ein leicht trübes Hartgel erhalten. Das Gel wurde mit einem Ultraschall-Mischer 30 Minuten in Methanol zerrieben und dann zweimal mit Methanol, einmal mit 0,5 M Salzsäure und dreimal mit Wasser gewaschen.

Probe Nr.	Monomer	Vernetzer	Monomer/Vernetzer-Verhältnis
91-A1	Mon4	Xlin 2	1:4
91-A2	Mon4	Xlin 2	1:7

Abkürzung:

Mon4: N,N,N',N'-(3-Aminopropyl)diaminododecan

Xlin2: 2-Methyl-1,3-bis(oxiran-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium mit der Struktur:



[0234] Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für jedes erhaltene Polymer wurden über den Assay A, den Assay B und das Hamstermodell bestimmt, und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Probe Nr.	Gallensäurebindungskapazität Assay B (mmol/g)	Gallensäurebindungsaffinität Assay A (mmol/g)	Gallensäureretention Hamster (mmol/g)	Quellung (g/g)
91-A1	3,07	0,58	0,40	10,68
91-A2	2,98	0,61	0,43	6,1

Beispiel 46: Synthese von Kügelchen aus Tris(3-aminopropyl)amin und TMBMP-DBD-Vernetzer (Monomer/Vernetzer = 1/1,2)

[0235] Ein 500 mL-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, Rückflusskühler, wurde mit Tris(3-aminopropylamin) (3,37 g, 17,9 mmol), Wasser (29,5 mL), Acetonitril (20,3 mL) und Dodecylbenzolsulfonsäure-Natriumsalz-Lösung (12,2 mL, 15 Gew.-% in Wasser) beschickt. Das Gemisch wurde 5 Minuten gerührt. Nachdem eine homogene Lösung erhalten worden war, wurde TMBMP-DBD (18,00 g, 21,4 mmol) zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde für weitere 5 Minuten vor der Zugabe von Heptan (95,7 mL) und Sorbitanoleat (Span 80)-Lösung (90,0 mL, 15 Gew.-% in Heptan) gerührt. Die fertige Mischung wurde bei ~160 UpM mit einem Überkopfrührer gerührt. Das externe Öl wurde innerhalb 1 Stunde auf 75°C hochgefahren. Nach 16 Stunden wurde eine Dean-Stark-Behandlung durchgeführt, um das Acetonitril und Wasser bei 80°C zu entfernen. Dies wurde durch Erhöhen der Temperatur des Ölbad auf 105°C erreicht. Der Endpunkt des Verfahrens

ergab sich mit dem Erreichen einer Temperatur der Mischung von 95°C oder wenn das gesamte Wasser in dem Reaktionsgemisch gesammelt worden war.

[0236] Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, das Rühren wurde gestoppt und die organische Schicht wurde durch Vakuum entfernt. Vor dem Sammeln durch Filtration wurden die Kügelchen zweimal mit 500 mL 2-Propanol gewaschen. Vor der Post-Polymerisation wurden die Kügelchen 24 Stunden im Vakuum getrocknet. Es wurde 15,5 g (70% Ausbeute) des Endprodukts erhalten.

Beispiel 47: Die Synthese von Kügelchen aus Tris(3-aminopropyl)amin und TMBMP-DBD-Vernetzer (Monomer/Vernetzer = 1/1,5) (Probe Nr. 97-A1)

[0237] Ein 250 mL-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, Rückflusskühler wurde mit Tris (3-aminopropylamin) (1,35 g, 7,17 mmol), Wasser (14,5 mL), Acetonitril (9,93 mL) und Dodecylbenzolsulfonsäure-Natriumsalzlösung (5,93 mL, 15 Gew.-% in Wasser) beschickt. Das Gemisch wurde 5 Minuten gerührt. Nachdem eine homogene Lösung erhalten worden war, wurde TMBMP-DBD (9,00 g, 10,7 mmol) zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde für weitere 5 Minuten vor der Zugabe von Heptan (46,8 mL) und Sorbitanoleat (Span 80)-Lösung (44,0 mL, 15 Gew.-% in Heptan) gerührt. Das fertige Gemisch wurde bei 150–200 UpM mit einem Überkopfrührer gerührt. Das externe Öl wurde innerhalb 1 Stunde auf 75°C hochgefahren. Nach 16 Stunden wurde eine Dean-Stark-Behandlung durchgeführt, um das Acetonitril und Wasser bei 80°C zu entfernen. Dies wurde durch Erhöhen der Temperatur des Ölbad auf 105°C. Der Endpunkt des Verfahrens ergab sich mit dem Erreichen einer Temperatur der Mischung von 95°C oder wenn das gesamte Wasser in dem Reaktionsgemisch gesammelt worden war.

[0238] Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, das Rühren wurde gestoppt und die organische Schicht wurde durch Vakuum entfernt. Vor dem Sammeln durch Filtration wurden die Kügelchen zweimal mit 500 mL 2-Propanol, zweimal mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Vor der Post-Polymerisation wurden die Kügelchen 24 Stunden im Vakuum getrocknet. Es wurde 10 g des Endprodukts erhalten.

Beispiel 48: Die Synthese von Kügelchen aus Tris(3-aminopropyl)amin und TMBMP-DBD-Vernetzer (Monomer/Vernetzer = 1/2,0) (Probe Nr. 98-A1)

[0239] Ein 150 mL-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, Rückflusskühler wurde mit Tris (3-aminopropylamin) (0,63 g, 3,35 mmol), Wasser (8,86 mL), Acetonitril (6,05 mL) und Dodecylbenzolsulfonsäure-Natriumsalzlösung (3,56 mL, 15 Gew.-% in Wasser) beschickt. Das Gemisch wurde 5 Minuten gerührt. Nachdem eine homogene Lösung erhalten worden war, wurde TMBMP-DBD (5,60 g, 6,68 mmol) zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde für weitere 5 Minuten vor der Zugabe von Heptan (28,5 mL) und Sorbitanoleat (Span 80)-Lösung (26,8 mL, 15 Gew.-% in Heptan) gerührt. Die fertige Mischung wurde bei ~180 UpM mit einem Überkopfrührer gerührt. Das externe Öl wurde innerhalb 1 Stunde auf 75°C hochgefahren. Nach 16 Stunden wurde eine Dean-Stark-Behandlung durchgeführt, um das Acetonitril und Wasser bei 80°C zu entfernen. Dies wurde durch Erhöhen der Temperatur des Ölbad auf 105°C erreicht. Der Endpunkt des Verfahrens ergab sich mit dem Erreichen einer Temperatur der Mischung von 95°C oder wenn das gesamte Wasser in dem Reaktionsgemisch gesammelt worden war.

[0240] Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, das Rühren wurde gestoppt und die organische Schicht wurde durch Vakuum entfernt. Die Kügelchen wurden zweimal mit Hexan, zweimal mit Ethanol, dreimal mit 0,5 M HCl-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung und dreimal mit Wasser gewaschen. Die Kügelchen wurden dann 24 Stunden im Vakuum getrocknet.

Beispiel 49: Die Post-Polymerisation von Kügelchen aus Tris(3-aminopropyl)amin und TMBMP-DBD mit halogeniertem hydrophobem Ligand

[0241] Die Post-Polymerisation, eine weitere Reaktion mit halogeniertem hydrophobem Ligand, wurde mittels Parallelsynthese durchgeführt. NMP oder 2-Propanol und trockene Kügelchen, die aus den obigen Beispielen 46–48 erhalten wurden, wurden in ein 12 mL-Reagenzglas gegeben. Die halogenierte hydrophobe Ligandlösung (20 Gew.-% in NMP) wurde dann zugegeben. Die Menge jeder Komponente wurde in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Das Gemisch wurde 5 Minuten bei 400 UpM mit einem Überkopfrührer vor der Wärmezuführung bis 75°C für 16 Stunden gerührt. Die erhaltenen Kügelchen wurden zweimal mit NMP, zweimal mit Ethanol, dreimal mit 0,5 M HCl-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung und dreimal mit Wasser gewaschen, gefolgt von Trocknen unter Vakuum.

Probe Nr.	Halogenierter hydrophober Ligand	Monomer: Vernetzen- des Mono- mer: Hydrophober Ligand-Ver- hältnis	Kügelchen	Hydrophober Ligand	NMP	2-Propanol
			(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
92-A1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,2:0,5	900	124	4094	NA
92-81	1,12-Di- bromdode- can	1:1,2:1,5	900	371	5083	NA
93-A1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,5:0,5	1000	113	4454	NA
94-A1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,2:1,0	1000	275	5099	NA
95-A1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,2:0,5	1000	137	549	4000
95-B1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,2:1,0	1000	275	1099	4000
95-C1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,2:1,5	1000	412	1648	4000
96-A1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,5:0,5	1000	139	4556	NA
96-B1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,5:1,0	1000	278	5113	NA

Probe Nr.	Halogenierter hydrophober Ligand	Monomer: vernetzen- des Mono- mer: hydro- phober Li- gand-Ver- hältnis	Gallensäure- bindungsaffi- nität	Gallensäure- bindungska- pazität	Gallensäure- bindungsret- ention	Quellung
			Assay A (mmol/g)	Assay B (mmol/g)	Hamster (mmol/g)	(g/g)
97-A1	NA	1:1,5:0	0,48	2,31	0,23	79
98-A1	NA	1:2,0:0	0,5	2,67		85
92-A1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,2:0,5	0,53	2,46		18
92-B1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,2:1,5	0,56	2,57	0,34	14
93-A1	1,12-Di- bromdode- can	1:1,5:0,5	0,57	2,56	0,38	16

94-A1	1,12-Di-bromdodecan	1:1,2:1,0	0,59	2,58	0,34	15
95-A1	1,12-Di-bromdodecan	11,2:0,5	0,55	2,69		46
95-B1	1,12-Di-bromdodecan	1:1,2:1,0	0,57	2,70		49
95-C1	1,12-Di-bromdodecan	1:1,2:1,5	0,57	2,64		50
96-A1	1,12-Di-bromdodecan	1:1,5:0,5	0,59	2,55	0,36	11
96-B1	1,12-Di-bromdodecan	1:1,5:1,0	0,62	2,51	0,38	6

Beispiel 50: Herstellung und Gallensäurebindungsstudie von N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-diaminododecan vernetzt mit 1,4 Mol 1,3-Dichlorpropanol (Probe 99; S 99)

[0242] Ein 500 mL Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Rückflusskühler, einem Thermometer und einem Ölbad, wurde mit N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-diaminododecan (20,0 g, 46,65 mmol) und Wasser beschickt (47,84 mL). Die erhaltene Mischung wurde 5 Minuten in einem Eisbad gerührt. 5,06 mL (51,31 mmol, 37 Gew.-% in Wasser) Salzsäure wurde langsam über einen Zeitraum von 10 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde weitere 10 Minuten im Eisbad gerührt, bevor sie herausgenommen wurde. Die organische Schicht wurde dann in den Reaktor als Heptan (83,69 mL), gefolgt von Sorbitanoleat (Span 80)-Lösung (78,71 mL, 15 Gew.-% in Heptan) geladen. Die fertige Mischung wurde bei 200 UpM mit einem Überkopfrührer gerührt. Vor dem Beginn der Zugabe von 1,3 Dichlor-2-propanol (8,42 g, 65,31 mmol) langsam über zwei Stunden wurde die Innentemperatur der Reaktion auf 70°C erhöht. Anschließend wurde für weitere 17 Stunden erhitzt. Es folgte eine Dean-Stark-Behandlung zur Entfernung von Wasser unter Verwendung des Azeotrops aus Heptan und Wasser (bei 80°C). Dies wurde durch Erhöhen der Temperatur des zirkulierenden Ölbad auf 100°C für 3 Stunden und dann auf 110°C erreicht. Der Endpunkt des Verfahrens ergab sich mit dem Erreichen einer Temperatur der Mischung von 98°C oder wenn das gesamte Wasser, das dem Reaktionsgemisch zugegeben wurde, zurückerhalten worden war. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen lassen, das Rühren wurde beendet und die organische Schicht wurde dekantiert.

[0243] Beispiel 99 wurde anschließend gewaschen, um überschüssige Lösungsmittel und Verunreinigungen zu entfernen, wie in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Kügelchen wurden anschließend noch mit HCl behandelt, um einen endgültigen Gehalt von 10,04 Gew.-% Chlorid gemäß Elementaranalyse zu erreichen.

Lösungsmittel	Lösungsmittel: Kügelchen-Verhältnis (g:g)	Zeit (min)
Toluol	6:1	20
Methanol	6:1	20
Methanol	6:1	20
Methanol	6:1	20
0,5 M Salzsäure	6:1	20
0,5 M Salzsäure	6:1	20
Wasser	Überschussspülung bis pH 4–5	
2 M Natriumhydroxid	6:1	20
2 M Natriumhydroxid	6:1	20

Wasser	Überschussspülung bis pH 6–7	
Methanol	6:1	20
Toluol	6:1	20
Methanol	6:1	20
Wasser	4 L-Spülung auf dem Filter	

[0244] Die Gallensäurebindungskapazität, -affinität und -retention für die Probe 99 wurden dem Assay A, dem Assay B und dem Hamstermodell bestimmt und die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle angegeben, zusammen mit dem Quellverhältnis und der Korngröße.

Testverfahren	Ergebnis
Malvern Kugelchengröße	d(0,5) = 102,8 µm
Quellung	1,2–1,6 g/g
Assay B	3,18 mmol/g
Assay A	0,65 mmol/g
Hamster	0,43 mmol/g

[0245] Zusätzlich getestete Polymere.

Fünf weitere Polymere, von denen bekannt war, dass sie Gallensäuren binden, wurden als Komparatorsubstanzen getestet. Polymerlose und Reinigungsverfahren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Polymer	Quelle	Los #	Reinigung
Cholestyramin (CT)	Sigma C4650	045K0658	keine
Colesevelam (CV)	Apotheke	KB004434	Aufreinigung des Wirkstoffs aus Tabletten
Colestipol (CP)	Apotheke	84RAC	keine
Sevelamer (SV)	Apotheke	8-16-08	Aufreinigung des Wirkstoffs aus Tabletten
Colestimid (CM)	Apotheke	KB04438	Aufreinigung des Wirkstoffs aus Tabletten

[0246] Herstellung des BES-Puffers. Ein einfacher Puffer bestehend aus 100 mM BES (N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethansulfonsäure) und 150 mM NaCl bei einem endgültigen pH von 7,0 wurde in 4 L-Chargen hergestellt. Kurz gesagt wurden 42,65 g BES (Säure), 47,04 g BES (Na-Salz) und 35,06 g NaCl in reinem MilliQ-Wasser gelöst. Das Volumen wurde auf 4 L eingestellt und der pH-Wert wurde notiert.

[0247] Herstellung der Bindungsmatrizen. Am Tag vor dem Bindungsassay wurde 300 mL BES-Puffer mit einer einzelnen Gallensäure bis zu einer Konzentration von 20 mM versetzt. Die Lösung wurde 3–6 Stunden gemischt und anschließend in einer Reihe von zweifachen Verdünnungen verdünnt. Die endgültige Verdünnungsreihe enthielt daher Matrizen bei 0, 0,31, 0,62, 1,25, 2,5, 5, 10 und 20 mM Gallensäure. Die Gallensäure und die Menge, die in den BES-Puffer eingewogen wurde, werden in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Gallensäure	Abkürzung	zugegebene Menge (g)
Cholat	CA	2,58
Glycocholat	GC	2,925
Taurocholat	TC	3,226
Glycodeoxycholat	GDC	2,829
Taurodeoxycholat	TDC	3,13

[0248] Assayverfahren. Polymerproben wurden in doppelter Ausführung in 16×100 mm-Glasröhrchen gefüllt, wobei jedes Röhrchen genau abgewogen 8 bis 12 mg der getrockneten Probe enthielt. Bindungsmatrizen wie oben beschrieben wurden in die Probenröhrchen gefüllt, um eine Endkonzentration von 1 mg Testprobe pro mL Pufferlösung zu erhalten. Kontrollröhrchen nur mit Puffer wurden ebenfalls hergestellt. Unter Drehung auf einer Rotisserieplattform wurden die Proben drei Stunden bei 37°C inkubiert, um das Gallensäurebindungs-gleichgewicht zu erreichen. Nach der Inkubation wurden die Proben 30 Minuten bei $500 \times g$ zur Pelletierung des gallensäurebindenden Polymers zentrifugiert. Der Überstand wurde gesammelt und in ein 0,45-Mikron-Whatman 96-Well-Uniplate überführt, um kleine Teilchen vor der Analyse zu entfernen. Das Filtrat wurde verwendet, um die Gallensäurekonzentration wie nachfolgend beschrieben zu bestimmen. Die Proben wurden mit so viel BES-Puffer verdünnt, wie erforderlich war, um eine erwartete Endkonzentration von weniger als 2 mM zu erreichen.

[0249] Analyseverfahren. Zur Bestimmung der Konzentration von Gallensäure in der isothermen Probe wurde $50 \mu\text{L}$ der Probenlösung in HPLC-System, ausgestattet mit einer Phenomenex Luna C5-Säule (100 \AA , $5 \mu\text{m}$, $50 \times 2,00 \text{ mm}$), und einem UV-Detektor, injiziert. Die Probe wurde mit einem Gradienten aus 15 mM wässrigem Phosphatpuffer ($\text{pH} = 3$) und Acetonitril bei einer Flussrate von $0,4 \text{ mL/min}$ analysiert. Das Signal der Gallensäure wurde bei einer Wellenlänge von 205 nm von dem UV-Detektor detektiert. Eichlösungen, die aus Gallensäurestandards unterschiedlicher Konzentration bestanden, wurden ebenfalls in das gleiche HPLC-System injiziert. Die Eichkurve der Gallensäure wurde dann bestimmt, indem die Peakfläche gegen die Konzentration aufgetragen wurde. Basierend auf der Peakfläche des Gallensäurepeaks, die im Chromatogramm der Probe festgestellt wurde und der deren Eichkurve wurde die Konzentration der Gallensäure in der Probe berechnet.

[0250] Datenanalyse. Die Bindungskapazität wurde als $(C_{\text{start}} - C_{\text{eq}})/1$ berechnet, wobei C_{start} (mM) die Startkonzentration von Gallensäure in der Bindematrix ist, C_{eq} (mM) die Konzentration von Gallensäure ist, die in der Probe im Gleichgewicht nach der Aussetzung gegenüber einem Polymer verbleibt und 1 der Konzentration des Gallensäurebindemittels (mg/mL) entspricht. Die Einheiten für die gebundene Gallensäure (z. B. TDC Bnd) und der ungebundenen Gallensäure (z. B. TDC Unbd) sind mmol Gallensäure /g Bindemittel. Alle Assays wurden in zweifacher Ausfertigung durchgeführt, wobei Werte als Mittelwert \pm SA angegeben werden.

Bind-er	TDC Star t (mM)	TDC Bnd	TDC Unbd	GDC Star t (mM)	GDC Bnd	GDC Unbd	TC Star t (mM)	TC Bnd	TC Unbd	GC Star t (mM)	GC Bnd	GC Unbd	CA Star t (mM)	CA Bnd	CA Unbd
CT	18,9 4	3,26	15,68	18,5 7	3,05	15,53	20,4 2	3,29	17,14	18,1 7	1,80	16,37	19,63	2,85	16,78
CT	9,50	3,11	6,38	9,08	2,85	6,23	10,3 4	2,98	7,35	9,27	1,47	7,81	10,18	2,10	8,08
CT	4,94	3,16	1,78	4,65	2,78	1,87	5,22	2,09	3,13	4,73	0,97	3,76	5,61	1,79	3,82
CT	2,56	2,20	0,36	2,36	1,75	0,60	2,64	1,07	1,57	2,42	0,60	1,82	2,68	0,91	1,78
CT	1,20	1,07	0,13	1,14	0,90	0,24	1,27	0,59	0,68	1,16	0,37	0,79	1,22	0,43	0,79
CT	0,61	0,55	0,06	0,57	0,46	0,11	0,64	0,32	0,32	0,59	0,20	0,39	0,63	0,24	0,39
CT	0,31	0,28	0,03	0,29	0,23	0,06	0,32	0,17	0,16	0,30	0,10	0,20	0,31	0,11	0,20
CT	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CV	18,9 4	4,45	14,50	18,5 7	4,16	14,41	20,4 2	4,44	15,98	18,1 7	3,62	14,55	19,63	4,84	14,80
CV	9,50	4,15	5,34	9,08	4,08	5,00	10,3 4	4,06	6,28	9,27	2,95	6,32	10,18	4,01	6,17
CV	4,94	4,17	0,78	4,65	3,77	0,88	5,22	2,80	2,41	4,73	1,96	2,77	5,61	3,10	2,50
CV	2,56	2,40	0,16	2,36	2,12	0,24	2,64	1,42	1,22	2,42	1,13	1,29	2,68	1,61	1,07
CV	1,20	1,12	0,083	1,14	1,05	0,097	1,27	0,80	0,472	1,16	0,67	0,494	1,22	0,84	0,380
CV	0,61	0,58	0,029	0,57	0,53	0,038	0,64	0,50	0,133	0,59	0,44	0,156	0,63	0,53	0,101
CV	0,31	0,30	0,000	0,29	0,28	0,000	0,32	0,32	0,000	0,30	0,26	0,037	0,31	0,31	0,000
CV	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000
CP	18,9 4	5,36 7	13,57 7	18,5 7	5,70	12,86 9	20,4 2	4,63 2	15,79 1	18,1 7	4,15 9	14,01 1	19,63	5,04 0	14,59 3
CP	9,50	5,09 8	4,397	9,08	5,02 5	4,056	10,3 4	3,87 4	6,462	9,27	3,18 3	6,092	10,18	3,97 6	6,203
CP	4,94	4,34 0	0,604	4,65	3,98 9	0,658	5,22	1,99 2	3,226	4,73	1,58 7	3,146	5,61	2,37 0	3,237
CP	2,56	2,24 6	0,313	2,36	2,00 2	0,355	2,64	0,37 8	2,260	2,42	0,23 8	2,182	2,68	0,49 2	2,191

CP	1,20	0,89	0,309	1,14	0,81	0,324	1,27	0,02	1,243	1,16	0,02	1,138	1,22	0,01	1,205
CP	0,61	0,32	0,282	0,57	0,26	0,309	0,64	0,00	0,630	0,59	0,01	0,578	0,63	0,01	0,619
CP	0,31	0,04	0,258	0,29	0,02	0,266	0,32	0,00	0,317	0,30	0,00	0,293	0,31	0,01	0,324
CP	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000
SV	18,9	7,74	11,19	18,5	7,52	11,04	20,4	8,83	11,59	18,1	7,78	10,39	19,63	8,16	11,46
SV	4	8	6	7	3	9	2	1	3	7	1	0	0	9	4
SV	9,50	7,64	1,848	9,08	7,29	1,784	10,3	6,71	3,622	9,27	5,72	3,553	10,18	6,50	3,675
SV	4,94	4,76	0,175	4,65	4,48	0,157	5,22	3,48	1,738	4,73	3,03	1,700	5,61	2,97	2,637
SV	2,56	2,41	0,147	2,36	2,21	0,142	2,64	1,03	1,608	2,42	0,93	1,481	2,68	1,01	1,665
SV	1,20	1,05	0,144	1,14	1,00	0,139	1,27	0,11	1,163	1,16	0,10	1,065	1,22	0,06	1,156
SV	0,61	0,46	0,143	0,57	0,43	0,135	0,64	0,02	0,608	0,59	0,02	0,562	0,63	0,03	0,600
SV	0,31	0,17	0,135	0,29	0,16	0,129	0,32	0,01	0,307	0,30	0,01	0,287	0,31	0,00	0,312
SV	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000
S 99	18,9	7,18	11,76	18,5	7,02	11,54	20,4	6,62	13,79	18,1	5,55	12,61	19,63	7,33	12,29
S 99	4	1	3	7	2	9	2	6	7	7	9	1	0	8	5
S 99	9,50	6,86	2,628	9,08	6,88	2,201	10,3	5,53	4,799	9,27	4,67	4,601	10,18	5,84	4,337
S 99	4,94	4,72	0,216	4,65	4,44	0,202	5,22	3,56	1,655	4,73	3,16	1,565	5,61	4,43	1,175
S 99	2,56	2,47	0,081	2,36	2,28	0,074	2,64	1,89	0,748	2,42	1,67	0,741	2,68	2,10	0,577
S 99	1,20	1,14	0,058	1,14	1,09	0,052	1,27	0,83	0,441	1,16	0,73	0,430	1,22	0,88	0,329
S 99	0,61	0,56	0,045	0,57	0,53	0,039	0,64	0,37	0,263	0,59	0,33	0,256	0,63	0,42	0,207
S 99	4	4	1	0,57	1	0,039	0,64	4	0,263	0,59	4	0,256	0,63	5	0,207

S 99	0,31	0,27	0,034	0,29	0,26	0,028	0,32	0,17	0,30	0,14	0,151	0,31	0,18	0,127
S 99	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000
CM	18,9 4	5,39 1	13,55 2	18,5 7	5,22 5	13,34 6	20,4 2	4,94 1	15,48 2		19,63	4,66 3	14,96 9	
CM	9,50	5,06 8	4,427	9,08	4,79 8	4,283	10,3 4	4,19 4	6,141		10,18	3,28 1	6,898	
CM	4,94	4,37 6	0,569	4,65	3,85 8	0,789	5,22	2,12 0	3,097		5,61	1,56 7	4,040	
CM	2,56	2,25 0	0,309	2,36	1,81 9	0,538	2,64	0,30 6	2,332		2,68	0,37 5	2,309	
CM	1,20	0,90 5	0,297	1,14	0,67 5	0,467	1,27	0,02 9	1,244		1,22	0,00 7	1,210	
CM	0,61	0,32 4	0,285	0,57	0,12 7	0,443	0,64	0,00 8	0,630		0,63	0,01 4	0,618	
CM	0,31	0,04 3	0,265	0,29	0,00 9	0,280	0,32	0,00 4	0,320		0,31	0,00 9	0,322	
CM	0,00	0,00 0	0,000	0,00	0,00 0	0,000	0,00	0,00 0	0,000		0,00	0,00 0	0,000	

[0251] Daten wurden grafisch in einem isothermen Format, in dem gebundenen Gallensäure (Gallensäure mmol/g Polymer) vs konsolidiert Gallensäure (Gallensäure mmol/g Polymer) aufgetragen wurde dargestellt. (Fig. 1 und Fig. 2).

Konsolidiert Gallensäure als $C_{eq}(\text{mM})/1 \text{ mg/mL Polymer}$. $C_{eq}/1 \text{ mg/mL Polymerlösung-Bound Gallensäure}$ als cstart berechnet.

[0252] Im Hinblick auf das oben Gesagte ist ersichtlich, dass die verschiedenen Aufgaben der Erfindung erreicht werden und andere vorteilhafte Ergebnisse erzielt werden. Da verschiedene Änderungen in den oben genannten Polymeren, pharmazeutische Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung ohne vom Umfang der Erfindung vorgenommen werden können, ist beabsichtigt, dass alle in der obigen Beschreibung ent-

haltene und in den beigefügten Zeichnung [s] interpretiert werden soll als illustrativ und nicht in einem einschränkenden Sinn.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- US 5414068 [\[0087\]](#)
- US 5727115 [\[0122\]](#)
- US 5846966 [\[0122\]](#)

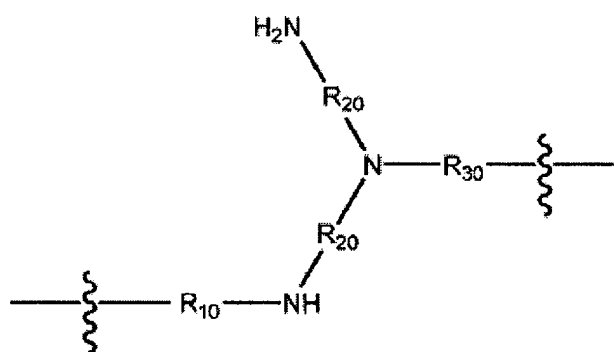
Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Peppas et al., „Dendrimers and star polymers for pharmaceutical and medical applications“, Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater, 20: 143–144 (1993) [\[0050\]](#)
- Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH 1989), z. B. S. 397 ff [\[0055\]](#)
- Protective Groups in Organic Synthesis von Theodore Greene, John Wiley & Sons, 1999 [\[0077\]](#)
- Flory P. J. „Principles of Polymer Chemistry“, Cornell Ithica Pub. 1953 [\[0085\]](#)
- Northfield, TC und McColl, I (1973) „Post-prandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human intestine“, Gut 14: 513–518 [\[0147\]](#)
- Borgstrom, B, et al. (1957) „Studies of intestinal digestion and absorption in the human“, J Clin Invest 36: 1521–1536 [\[0147\]](#)
- Fordtran, JS und Locklear, TW (1966) „Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating“, Am J Dig Dis 11: 503–521 [\[0153\]](#)
- Northfield, TC und McColl, I (1973) „Post-prandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human intestine“, Gut 14: 513–518 [\[0153\]](#)
- Evans, DF, et al. (1988) „Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects“, Gut 29: 1035–1041 [\[0153\]](#)
- Porter, JL. et al. 2003. Accurate enzymatic measurement of fecal bile salts in patients with malabsorption. J Lab Clin Med. 141: 411–8 [\[0158\]](#)

Patentansprüche

1. Amin-Polymer, umfassend Wiederholungseinheiten, die aus der Polymerisation eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen abgeleitet ist, wobei das Molverhältnis des Amin-Monomers zu dem vernetzenden Monomer im Bereich von 1:3 bis etwa 1:1,1 liegt und das Amin-Polymer eine Bindungsaffinität für Gallensäuren von mindestens 0,46 mmol/g, gemessen mit einem In-vitro-Assay A, aufweist.

2. Amin-Polymer, umfassend das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers, wobei Einheiten des Polymers die Struktur der Formel 1 aufweisen



(1)

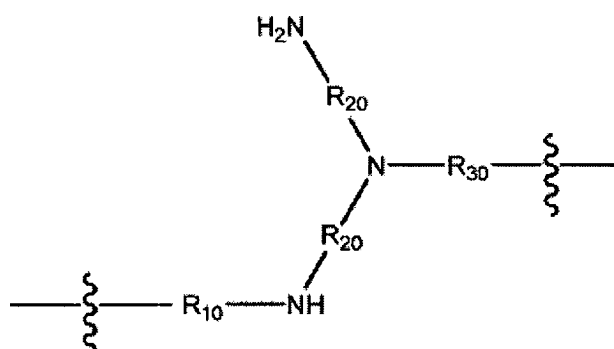
wobei

R_{10} aus dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{16} -Alkylen, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH_2^+)-NH-$ ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind;

R_{30} aus dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklischen funktionelle Gruppe ersetzt sind;

R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; und mindestens einer von R_{10} oder R_{30} eine hydrophobe Gruppe mit einem berechneten $\log P(c\log P)$ größer als 4 ist.

3. Amin-Polymer, umfassend das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers, wobei Einheiten des Polymers die Struktur der Formel 1 aufweisen



(1)

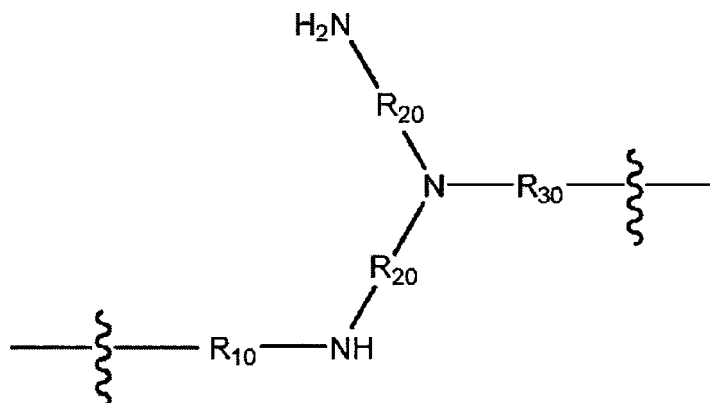
wobei

R_{10} von dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{16} -Alkylen, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH_2^+)-NH-$ ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind;

R_{30} von dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_6 -Alkylen ist;

R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe mit einer Amid-funktionellen Gruppe ersetzt sind; und R_{10} eine hydrophobe Gruppe mit einem berechneten $\log P$ (cLog P) größer als 4 ist.

4. Amin-Polymer, umfassend das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers, wobei Einheiten des Polymers die Struktur der Formel 1 aufweisen



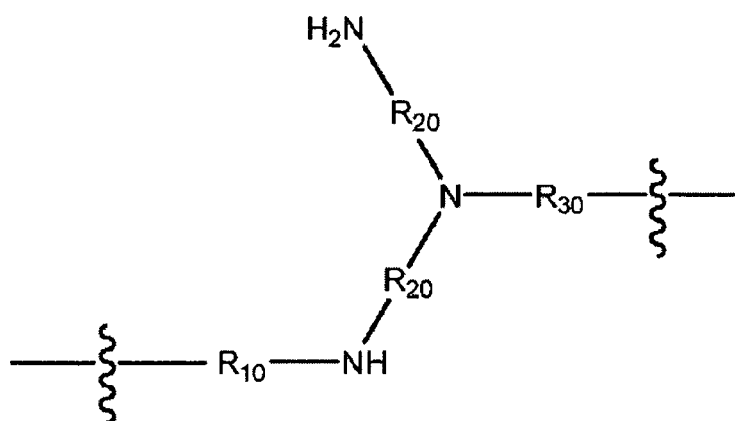
(1)

wobei

R_{10} von dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind;

R_{30} von dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe mit einer funktionellen Amid-Gruppe ersetzt sind.

5. Amin-Polymer, umfassend das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers, wobei Einheiten des Polymers die Struktur der Formel 1 aufweisen



(1)

wobei

R_{10} von dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind;

R_{30} von dem Amin-Monomer abgeleitet ist und C_8 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_8 - bis C_{16} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und

R₂₀ jeweils unabhängig voneinander C₂- bis C₆-Alkylen ist oder C₂- bis C₆-Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind.

6. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei das Polymer primäre und sekundäre Aminatome in einem berechneten Verhältnis im Bereich von 1:1 bis etwa 1:5 umfasst.

7. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 2 bis 6, wobei das Molverhältnis des Amin-Monomers zu dem vernetzenden Monomer im Bereich von 1:3 bis etwa 1:1,1 liegt.

8. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 2 bis 7 mit einer Bindungsaffinität für Gallensäuren von mindestens 0,46 mmol/g, gemessen mit einem In-vitro-Assay A.

9. Amin-Polymer, umfassend das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen, wobei das Polymer in Wasser unlöslich ist, mindestens einige der sekundären Stickstoffatome des Amins Teil eines vernetzten Polymernetzwerks sind, das vernetzende Monomer eine Verbindung mit der Formel X-R₁-X ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R₁ C₈- bis C₁₆-Alkylen ist oder C₈- bis C₅₀-Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, eine Carbonylgruppe, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, und der berechnete log P(cLog P) des vernetzenden Monomers größer als 4 ist.

10. Amin-Polymer, umfassend das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen, wobei das Polymer in Wasser unlöslich ist, mindestens einige der sekundären Stickstoffatome des Amins Teil eines vernetzten Polymernetzwerks sind, das Amin-Monomer mindestens ein Segment aufweist, das ein C₈- bis C₁₆-Alkylen, Arylen ist oder C₈- bis C₅₀-Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, und ein berechneter log P(cLog P) des mindestens einen Segments des Amin-Monomers größer als 4 ist, und das vernetzende Monomer eine Verbindung mit der Formel X-R₁-X ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R₁ C₂- bis C₆-Alkylen ist oder C₂- bis C₆-Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind.

11. Polymer nach Anspruch 9, wobei das vernetzende Monomer X-R₁-X ist, wobei jedes X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R₁ C₈- bis C₁₆-Alkylen ist oder C₈- bis C₅₀-Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind.

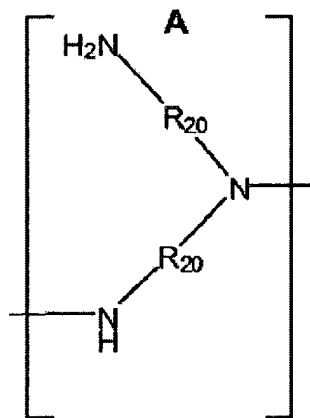
12. Polymer nach Anspruch 10, wobei das vernetzende Monomer X-R₁-X ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R₁ C₂- bis C₆-Alkylen ist, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind.

13. Amin-Polymer, umfassend Wiederholungseinheiten, die von der Polymerisation eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers mit zwei oder drei möglichen Reaktionsstellen abgeleitet sind, wobei das Molverhältnis des Amin-Monomers zu dem vernetzenden Monomer im Bereich von 1:3 bis etwa 1:1,1 liegt, und wobei:
das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet; und
das Polymer Gallensäuren mit einer In-vitro-Kapazität von mehr als etwa 3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet.

14. Amin-Polymer, umfassend Einheiten des Polymers mit Knoten positiver Ladung, die durch aliphatische Segmente getrennt sind, wobei die Knoten positiver Ladung eine Ladungsdichte von mindestens 19,0 mÄq/g und ein Molekulargewicht von mindestens 200,0 g/mol aufweisen, und mindestens ein aliphatisches Segment ist mit jedem Knoten positiver Ladung verbunden, wobei das mindestens eine aliphatische Segment einen be-

rechnet $\log P(\text{cLog } P)$ größer als 4 aufweist und wobei jeder der Knoten positiver Ladung kein aliphatisches Segment, das einen berechneten $\log P(\text{cLog } P)$ größer als 4 aufweist, enthält.

15. Amin-Polymer, umfassend Einheiten des Polymers mit Knoten positiver Ladung, die durch aliphatische Segmente getrennt sind, wobei die Knoten positiver Ladung eine Ladungsdichte größer als 17,3 mÄq/g und die Struktur der Formel A aufweisen



wobei R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_3 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_3 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind; und wobei mindestens ein aliphatisches Segment mit jedem Knoten positiver Ladung verbunden ist, wobei jedes aliphatische Segment einen berechneten $\log P(\text{cLog } P)$ größer als 4 aufweist.

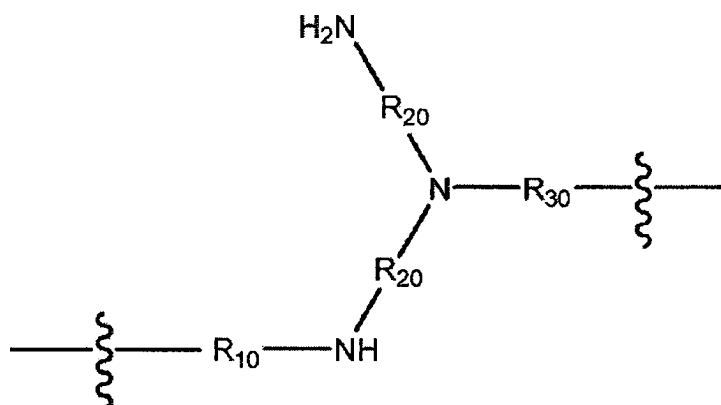
16. Amin-Polymer nach Anspruch 14 oder 15, wobei das mindestens eine aliphatische Segment ein C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_8 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind.

17. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 14 bis 16, wobei das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet; und das Polymer Gallensäuren mit einer In-vitro-Kapazität größer als etwa 3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet.

18. Amin-Polymer nach Anspruch 17, wobei das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,2 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet.

19. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei jeder der Knoten positiver Ladung kein aliphatisches Segment, das einen berechneten $\log P(\text{cLog } P)$ größer als 4 aufweist, enthält.

20. Amin-Polymer, umfassend Einheiten des Polymers mit der Struktur der Formel 1



(1)

wobei

R_{10} C_2 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, -NH-C(NH)-NH-, -NH-C(NH₂⁺)-NH-, Dimethylbiphenyl ist, oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, ein Cycloalkyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind;
 R_{30} C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und
 R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind;
wobei das Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet; und
wobei das Polymer Gallensäuren mit einer In-vitro-Kapazität von mehr als etwa 3 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet.

21. Amin-Polymer nach Anspruch 20, wobei das Amin-Polymer das Reaktionsprodukt eines Amin-Monomers mit sechs, sieben oder acht möglichen Reaktionsstellen und eines vernetzenden Monomers umfasst und R_{10} von dem vernetzenden Monomer abgeleitet ist und R_{30} von dem Amin-Monomer abgeleitet ist.

22. Amin-Polymer nach Anspruch 20, wobei das Amin-Polymer Phosphat in vitro in einer Menge von weniger als 0,2 mmol/g Polymer, gemessen mit einem Assay B, bindet.

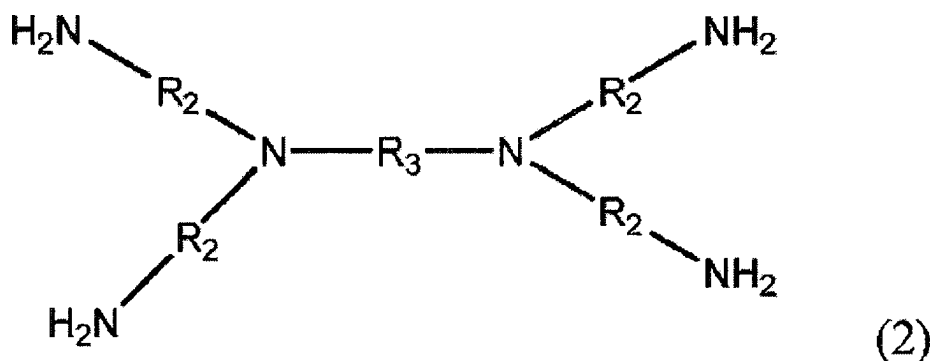
23. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei der berechnete log P größer als 4,5 ist.

24. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei der berechnete log P größer als 5 ist.

25. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei der berechnete log P größer als 5,5 ist.

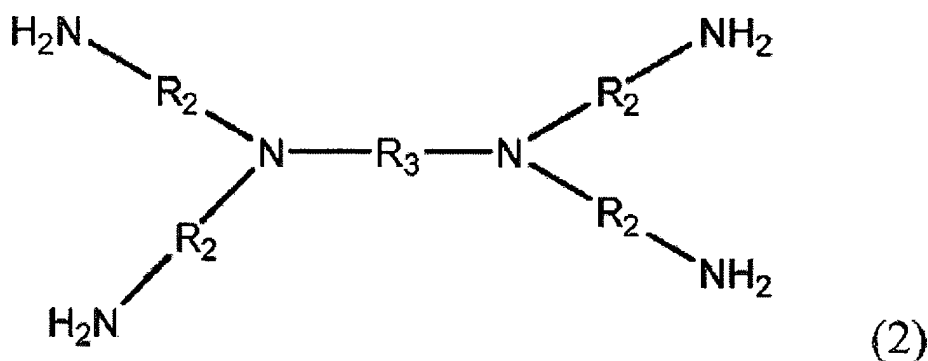
26. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei der berechnete log P größer als 6 ist.

27. Amin-Polymer, umfassend Wiederholungseinheiten, die von der Polymerisation eines Amin-Monomers und eines vernetzenden Monomers abgeleitet sind, wobei das Amin-Monomer ein Amin der Formel 2 mit der folgenden Struktur ist:



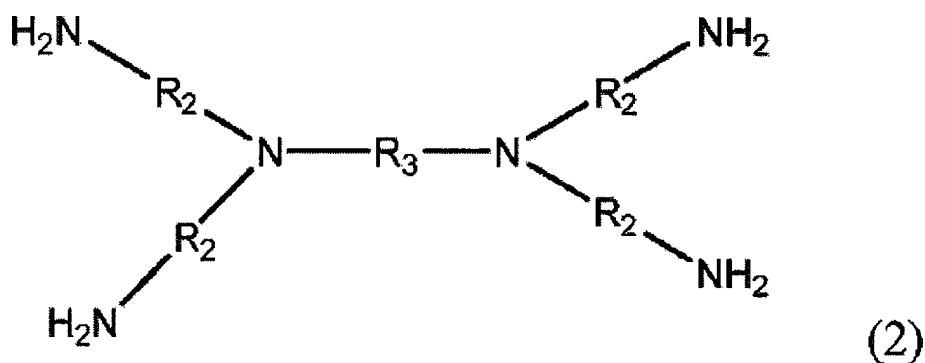
wobei R_2 jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch mindestens eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, und R_3 C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist, oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und
das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel X-R₁-X oder eine Kombination davon ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, R_1 C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_5 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind.

28. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 26, wobei das Amin-Monomer ein Amin der Formel 2 mit der folgenden Struktur ist:



wobei R_2 jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe mit einer Amid-funktionellen Gruppe ersetzt sind, und R_3 C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind.

29. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 26, wobei das Amin-Monomer ein Amin der Formel 2 mit der folgenden Struktur ist:



wobei R_2 jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine funktionelle Amid-Gruppe ersetzt sind, und R_3 C_8 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_8 bis C_{16} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind;

und das vernetzende Monomer eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, R_1 C_2 - bis C_6 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_6 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind.

30. Amin-Polymer nach Anspruch 28, wobei das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ oder eine Kombination davon ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, R_1 C_8 - bis C_{16} -Alkylen, Dimethylbiphenyl ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine oder zwei Phenyl-, Piperidinium- oder Imidazolium-funktionelle Gruppen ersetzt sind.

31. Amin-Polymer nach Anspruch 30, wobei das C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine oder zwei Phenyl-, Piperidinium- oder Imidazolium-funktionelle Gruppen ersetzt sind, p-Xylol, 1,3-Bis(m-halo C_m alkyl)-1H-imidazol-3-ium, 4,4'-(C_x alkan-1,x-diy)bis(1-(m-halo C_m alkyl)-1-methylpiperidinium) oder 1-(q-halo C_q alkyl)-3-(m-(3-(p-halo C_p alkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl) C_m alkyl)-1H-imidazol-3-ium ist, wobei m eine ganze Zahl von 2 bis 14 ist, p eine ganze Zahl von 2 bis 14 ist, q eine ganze Zahl von 2 bis 14 ist und x ist eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist.

32. Amin-Polymer nach Anspruch 28, wobei das vernetzende Monomer Guanidin, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$, wobei R_1 C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist, oder eine Kombination davon ist, und das Amin-Polymer ein Comonomer umfasst, wobei das Comonomer C_m alkan-1,m-diyldiamin, Alkyldicycloalkanamin, (m-Amino-

C_m alkyl)heterozyklus, 3-(m-Amino C_m alkyl)-1H-imidazol-3-ium oder eine Kombination davon ist, wobei m eine ganze Zahl von 2 bis 16 ist, und X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist.

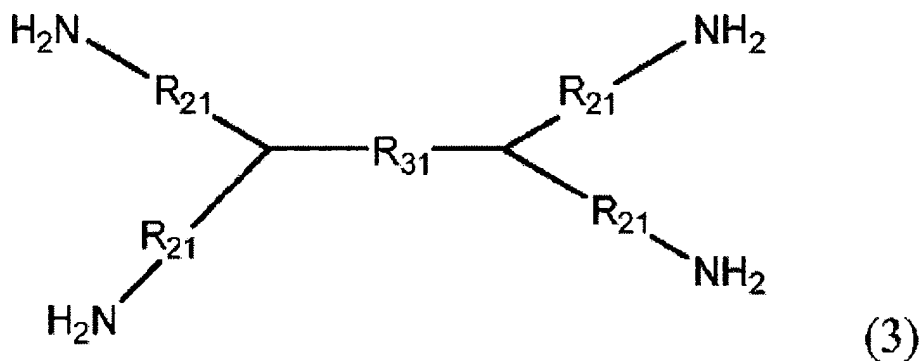
33. Amin-Polymer nach Anspruch 29, wobei das vernetzende Monomer eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ ist, wobei R_1 ein C_2 - bis C_6 -Alkylen ist und das Amin-Polymer ein Comonomer umfasst, wobei das Comonomer C_m alkan-1,m-diylldiamin, Alkylendicycloalkanamin, (m-Amino C_m alkyl)heterozyklus, 3-(m-Amino- C_m alkyl)-1H-imidazol-3-ium oder eine Kombination davon ist, wobei m eine ganze Zahl von 2 bis 16 ist, und X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist.

34. Amin-Polymer nach Anspruch 29, wobei R_3 Octylen, Decylen, Undecylen oder Dodecylen ist.

35. Amin-Polymer nach Anspruch 29, wobei das Polymer ein Comonomer umfasst, wobei das Comonomer Hexan-1,6-diylldiamin, Heptan-1,7-diylamin, Octan-1,8-diylldiamin, Nonan-1,9-diylamin, Decan-1,10-diylldiamin, Undecan-1,11-diylamin, Dodecan-1,12-diylldiamin, 4,4'-Methyldicyclohexanamin, 3-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium oder eine Kombination davon ist.

36. Amin-Polymer nach Anspruch 28, wobei R_3 Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Decylen, Undecylen, Dodecylen, 3,3'-(1H-Imidazol-3-ium-1,3-diyl)dipropyl, 1,4-Phenylendimethyl, 1,6-Dioxohexan-1,6-diyl, 1,4-Dioxobutan-1,4-diyl oder 2,6-Diformylpyridin ist.

37. Amin-Polymer nach Anspruch 1, wobei das Amin-Monomer ein Amin der Formel 3 mit der folgenden Struktur ist:

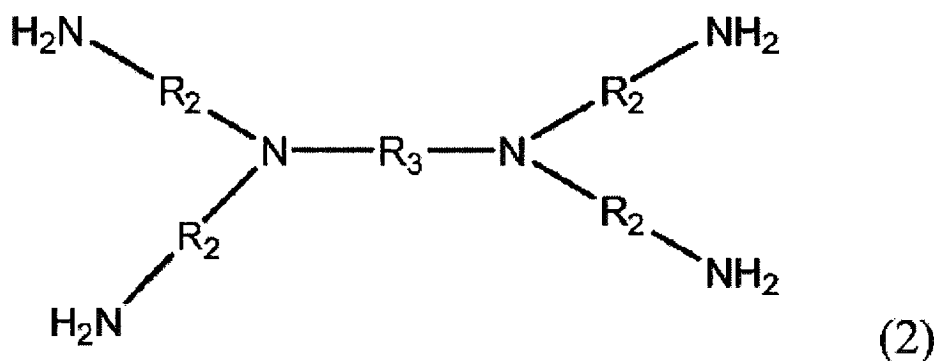


wobei R_{21} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch mindestens ein Schwefelatom ersetzt sind, und R_{31} C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und

das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel $X-R_1-X$ oder eine Kombination davon ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R_1 C_2 - bis C_{16} -Alkylen, Arylen, Dimethylbiphenyl ist oder C_2 - bis C_{50} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind oder eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe mit Hydroxy substituiert sind.

38. Amin-Polymer nach Anspruch 37, wobei R_{21} jeweils m-Sulfido C_m alkyl ist, m eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist und R_{31} C_3 - bis C_8 -Alkylen ist.

39. Amin-Polymer, umfassend Wiederholungseinheiten, die von der Polymerisation eines Amin-Monomers der Formel 2 und eines vernetzenden Monomers abgeleitet sind, wobei das Amin-Monomer der Formel 2 die folgende Struktur aufweist:



wobei R_2 jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, und R_3 C_2 - bis C_{12} -Alkylen, Arylen, Diformylheterocyclo ist oder C_2 - bis C_{12} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der CH_2 -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind; und ein Teil der Stickstoffatome des Amin-Polymers mit einem Liganden ausgewählt aus Aminoalkyl, Aryl, Arylalkyl, Oxoalkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Guanidino, Heterocyclo,

Heterocycloalkyl, (Trialkylammonio)alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-3-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-4-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo-m-aryl C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(alkylthio)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(aryl)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-carboxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-guanidino-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-(m-1)-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-mercapto-1-oxo C_m alkyl, m-(Alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Alkylheterocyclo) C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1-oxo C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1,m-dioxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, (m-1)-Amino-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, m-(Arylalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(Alkylthio) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino-x-oxo C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Carboxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Heterocycloalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-((x-1)-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Mercapto C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Trialkylammonio C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, m-(x-(2-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(3-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(4-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, einem Liganden der Formel 4

*- R_{46} - R_{47} - R_{48} (4)

oder einer Kombination davon substituiert sind, wobei R_{46} C_6 - bis C_{16} -Alkylen ist, R_{47} 1,y-Bis(1-methylpiperidin-4-yl) C_y alkylen ist, R_{48} C_6 - bis C_{16} -Alkyl ist, m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist, x eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist, y eine ganze Zahl von 1 bis 14 ist und z eine ganze Zahl von 1 bis 16 ist.

40. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 38, wobei ein Teil der Stickstoffatome des Amin-Polymers mit einem Liganden ausgewählt aus Alkyl, Aminoalkyl, Aryl, Arylalkyl, Oxoalkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)alkyl, Guanidino, Heterocyclo,

Heterocycloalkyl, (Trialkylammonio)alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-3-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-4-methyl-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo-m-aryl C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(alkylthio)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(aryl)-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-carboxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(geschütztes Amino)-m-guanidino-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-(m-1)-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-hydroxy-1-oxo C_m alkyl, 2-(geschütztes amino)-m-mercapto-1-oxo C_m alkyl, m-(Alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Alkylheterocyclo) C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1-oxo C_m alkyl, m-Amino-2-(geschütztes amino)-1,m-dioxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, (m-1)-Amino-m-(heterocyclo)-1-oxo C_m alkyl, m-(Arylalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(Alkylthio) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Amino-x-oxo C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Carboxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(Heterocycloalkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-((x-1)-Hydroxy C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Mercapto C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-Trialkylammonio C_x alkyl)heterocyclo C_m alkyl, m-(x-(2-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(3-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, m-(x-(4-(Alkoxy)benzamido) C_x alkylamino)-m-oxo C_m alkyl, einem Liganden der Formel 4

*-R₄₆-R₄₇-R₄₈

(4)

oder einer Kombination davon substituiert ist, wobei R₄₆ C₆- bis C₁₆-Alkylen ist, R₄₇ 1,y-Bis(1-methylpiperidin-4-yl)C_yalkylen ist, R₄₈ C₆- bis C₁₆-Alkyl ist, m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist, x eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist, y eine ganze Zahl von 1 bis 14 ist und z eine ganze Zahl von 1 bis 16 ist.

41. Amin-Polymer nach Anspruch 39 oder 40, wobei der Ligand Arylalkyl ausgewählt aus Naphthalin-2-ylalkyl oder Naphthalin-1-ylalkyl; Heterocycloalkyl ausgewählt aus m-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl)C_malkyl, m-(2-(1H-Indol-3-yl)ethylamino)-m-oxoC_malkyl, m-(2-Methylthiazol-3-ium-3-yl)C_malkyl, m-(Benzo[d]thiazol-3-ium-3-yl)C_malkyl, m-(Pyridinium-1-yl)C_malkyl, m-(Tetrahydro-1H-thiophenium-1-yl)C_malkyl, z-(1,2-Dialkyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_zalkyl, m-(2,3-Dialkyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_malkyl, z-(1-Alkyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_zalkyl, m-(3-Alkyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_malkyl oder z-(Thiazol-3-ium-3-yl)C_zalkyl; 2-(Geschütztes Amino)-m-(heterocyclo)-1-oxoC_malkyl ausgewählt aus 2-(Geschütztes Amino)-m-(1H-indol-3-yl)-1-oxoC_malkyl oder 2-(Geschütztes Amino)-m-(1H-imidazol-4-yl)-1-oxoC_malkyl; 2-(Geschütztes Amino)-1-oxo-m-phenylC_malkyl; 2-(Geschütztes Amino)-m-(hydroxyphenyl)-1-oxoC_malkyl; m-(Alkylheterocyclo)C_malkyl ausgewählt aus m-(3-Alkyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_malkyl, m-(1-Alkyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_malkyl, m-(1-Alkyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_malkyl oder m-(3-Alkyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_malkyl; m-(x-AminoC_xalkyl)heterocycloC_malkyl ausgewählt aus m-(3-(x-AminoC_xalkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_malkyl oder m-(1-(x-AminoC_xalkyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_malkyl; (m-1)-Amino-m-(1H-indol-2-yl)-1-oxoC_malkyl; m-(Arylalkylamino)-m-oxoC_malkyl ausgewählt aus m-(Hydroxyphenalkylamino)-m-oxoC_malkyl oder m-(Phenalkylamino)-m-oxoC_malkyl; m-(x-(Heterocyclo)C_xalkyl)heterocycloC_malkyl ausgewählt aus m-(1-(x-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_xalkyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_malkyl, m-(1-(x-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_xalkyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_malkyl, m-(3-(x-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_xalkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_malkyl oder m-(3-(x-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_xalkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_malkyl; m-(x-(1H-Imidazol-4-yl)C_xalkylamino)-m-oxoC_malkyl; oder m-(x-TrialkylammonioC_xalkyl)heterocycloC_malkyl ausgewählt aus m-(3-(x-TrialkylammonioC_xalkyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)C_malkyl oder m-(1-(x-TrialkylammonioC_xalkyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)C_malkyl ist, wobei m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist, x eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist und z eine ganze Zahl von 1 bis 16 ist.

42. Amin-Polymer nach Anspruch 39 oder 40, wobei der Ligand 2-(Geschütztes Amino)-m-(heterocyclo)-1-oxoC_malkyl, m-Amino-2-(geschütztes Amino)-1,m-dioxoC_malkyl, m-Amino-2-(geschütztes Amino)-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(alkylthio)-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(hydroxyphenyl)-1-oxoC_malkyl, 2-(geschütztes Amino)-1-oxo-m-phenylC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-(1H-imidazol-4-yl)-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-carboxy-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-3-methyl-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-4-methyl-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-mercapto-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-(m-1)-hydroxy-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-hydroxy-1-oxoC_malkyl, 2-(Geschütztes Amino)-m-guanidino-1-oxoC_malkyl, m-(x-(Alkylthio)C_xalkylamino)-m-oxoC_malkyl, m-(Hydroxyphenalkylamino)-m-oxoC_malkyl, m-Oxo-m-(phenalkylamino)C_malkyl, m-(x-(1H-Imidazol-4-yl)C_xalkylamino)-m-oxoC_malkyl, m-(x-CarboxyC_xalkylamino)-m-oxoC_malkyl, m-(Alkylamino)-m-oxoC_malkyl, m-(x-MercaptoC_xalkylamino)-m-oxoC_malkyl, m-(x-1-HydroxyC_xalkylamino)-m-oxoC_malkyl, m-(x-HydroxyC_xalkylamino)-m-oxoC_malkyl, m-(x-AminoC_xalkylamino)-m-oxoC_malkyl oder m-(x-Amino-x-oxoC_xalkylamino)-m-oxoC_malkyl ist, wobei m eine ganze Zahl von 3 bis 12 ist und x eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist.

43. Amin-Polymer nach Anspruch 39 oder 40, wobei der Ligand 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropyl, 5-(2-(4-(Nonyloxy)benzamido)ethylamino)-5-oxopentyl, (4,5-Dihydro-1H-imidazolyl, 10-(Pyridinium-1-yl)decyl, 2-(1H-Indol-3-yl)ethyl, 5-(2-(1H-Indol-3-yl)ethylamino)-5-oxopentyl, 2-Amino-3-(1H-indol-2-yl)-1-oxopropyl, 3-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 10-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 3-(Thiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-Aminopropyl, 3-Cyclohexylpropyl, 3-Phenylpropyl, 3-(Trimethylammonio)propyl, 3-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl)propyl, 3-(2-Methylthiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(Benzo[d]thiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(Tetrahydro-1H-thiophenium-1-yl)propyl, 3-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(5-Trimethylammonio)pentyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(5-Trimethylammonio)pentyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-Decyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-Decyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(9-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(9-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(9-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 4-(3-Decyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)butyl, 4-(1-Decyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butyl, 10-(1-Decyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Decyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 3-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(2,3-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 10-(2,3-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-

yl)decyl, 10-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(1-Butyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Butyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(Pyridinium-1-yl)decyl, 10-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl)decyl, Naphthalin-2-ylmethyl, Naphthalin-1-ylmethyl, 4-Amino-2-(tert-butoxycarbonylamino)-1,4-dioxobutyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-oxoethyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-(methylthio)-1-oxobutyl, 5-(3-(Methylthio)propylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-oxopropyl, 5-(4-Hydroxyphenethylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-oxo-3-phenylpropyl, 5-Oxo-5-(phenethylamino)pentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1-oxopropyl, 5-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-carboxy-1-oxopropyl, 5-(2-Carboxyethylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-methyl-1-oxobutyl, 5-(Isobutylamino)-5-oxopentyl, (3R)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-methyl-1-oxopentyl, (R)-5-(2-methylbutylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-mercapto-1-oxopropyl, 5-(2-Mercaptoethylamino)-5-oxopentyl, (3R)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-1-oxobutyl, (R)-5-(2-Hydroxypropylamino)-5-oxopentyl, 6-Amino-2-(tert-butoxycarbonylamino)-1-oxohexyl, 5-(5-Aminopentylamino)-5-oxopentyl, 5-Amino-2-(tert-butoxycarbonylamino)-1,5-dioxopentyl, 5-(4-Amino-4-oxobutylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-5-guanidino-1-oxopentyl, 5-(4-Guanidinobutylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-1-oxopropyl, 5-(2-Hydroxyethylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-methyl-1-oxopentyl, 5-(Isopentylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-4-carboxy-1-oxobutyl, 5-(3-Carboxypropylamino)-5-oxopentyl, 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-oxo-propyl, 5-(Ethylamino)-5-oxopentyl, einen Liganden der Formel 4

*-R₄₆-R₄₇-R₄₈ (4)

oder eine Kombination davon, wobei R₄₆ Decylen ist, R₄₇ 1,3-Bis(1-methyl-piperidin-4-yl)propan und R₄₈ ist Decyl.

44. Amin-Polymer nach Anspruch 39 oder 40, wobei der Ligand 2-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxo-propyl, 5-(2-(4-(Nonyloxy)benzamido)ethylamino)-5-oxopentyl, (4,5-Dihydro-1H-imidazolyl, 10-(Pyridinium-1-yl)decyl, 2-(1H-Indol-3-yl)ethyl, 5-(2-(1H-Indol-3-yl)ethylamino)-5-oxopentyl, 2-Amino-3-(1H-indol-2-yl)-1-oxopropyl, 3-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 10-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 3-(Thiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-Aminopropyl, 3-Cyclohexylpropyl, 3-Phenylpropyl, 3-(Trimethylammonio)propyl, 3-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl)propyl, 3-(2-Methylthiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(Benzo[d]thiazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(Tetrahydro-1H-thiophenium-1-yl)propyl, 3-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(5-Trimethylammonio)pentyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(5-Trimethylammonio)pentyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-Decyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-Decyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(9-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 3-(1-(9-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(1-(9-(3-Methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(3-(9-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)nonyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 4-(3-Decyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)butyl, 4-(1-Decyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butyl, 10-(1-Decyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Decyl-2-methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 3-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)propyl, 3-(2,3-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)propyl, 10-(2,3-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(1-Methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-methyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(1-Butyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)decyl, 10-(3-Butyl-1H-imidazol-3-ium-1-yl)decyl, 10-(Pyridinium-1-yl)decyl, 10-(1-Methylpyrrolidinium-1-yl)decyl, Naphthalin-2-ylmethyl, Naphthalin-1-ylmethyl, ein Ligand der Formel 4

*-R₄₆-R₄₇-R₄₈ (4)

oder eine Kombination davon ist, wobei R₄₆ Decylen ist, R₄₇ 1,3-Bis(1-methylpiperidin-4-yl)propan ist und R₄₈ Decyl ist.

45. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 39 bis 42, wobei die Schutzgruppe unabhängig voneinander -C(O)OR₄₉, -C(O)R₅₀ ist, wobei R₄₉ Alkyl oder Aryl ist und R₅₀ Amino, Wasserstoff, Alkyl oder Halogenalkyl ist.

46. Amin-Polymer nach Anspruch 39, wobei das vernetzende Monomer Guanidin, ein Guanidiniumsalz, eine Verbindung mit der Formel X-R₁-X oder eine Kombination davon ist, wobei X jeweils unabhängig voneinander eine Abgangsgruppe ist, und R₁ C₂- bis C₁₆-Alkylen, Arylen, Dimethylbiphenyl ist oder C₂- bis C₅₀-Alkylen, wobei eine oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind, oder ein oder mehrere der -CH₂-Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind.

47. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 39 bis 46, umfassend etwa 5 Mol-% bis etwa 60 Mol-% Ligand, bezogen auf die Mole an Amin-Monomer.
48. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 39 bis 46, umfassend etwa 5 Mol-% bis etwa 50 Mol-% Ligand, bezogen auf die Mole an Amin-Monomer.
49. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 39 bis 46, umfassend etwa 10 Mol-% bis etwa 30 Mol-% Liganden, bezogen auf die Mole an Amin-Monomer.
50. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 9 bis 12, 27 und 29 bis 49, wobei X Halogen, Epoxy, Diaziridino oder eine Kombination davon ist.
51. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 29 bis 50, wobei R_1 C_8 - bis C_{14} -Alkylen ist.
52. Amin-Polymer nach Anspruch 51, wobei R_1 Decylen oder Dodecylen ist.
53. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 2, 5 bis 8, 10, 20–26, 29, 37, 38, 40 bis 45 und 47 bis 50, wobei R_1 oder R_{10} C_2 - bis C_6 -Alkylen ist, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch Hydroxy substituiert sind.
54. Amin-Polymer nach Anspruch 53, wobei R_1 oder R_{10} $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ist.
55. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 29 bis 54, wobei R_3 oder R_{30} C_3 - bis C_{12} -Alkylen ist.
56. Amin-Polymer nach Anspruch 55, wobei R_3 oder R_{30} Butylen ist.
57. Amin-Polymer nach Anspruch 55, wobei R_3 oder R_{30} Decylen ist.
58. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 2, 4 bis 8, 20 bis 36 und 39 bis 54, wobei R_3 oder R_{30} Dodecylen ist.
59. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 2 bis 8, 20 bis 36 und 39 bis 58, wobei R_2 oder R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_6 -Alkylen ist.
60. Amin-Polymer nach Anspruch 59, wobei R_2 oder R_{20} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_4 -Alkylen ist.
61. Amin-Polymer nach Anspruch 60, wobei R_2 oder R_{20} jeweils Propylen ist.
62. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 61 mit einer In-vivo-Bindungskapazität von mindestens 25% größer als Colesevelamhydrochlorid, gemessen in männlichen Syrischen Goldhamstern bei einer Dosierung von 0,5% bei einer westlichen Diät.
63. Amin-Polymer nach Anspruch 62, wobei die In-vivo-Bindungskapazität mindestens 50% größer als Colesevelamhydrochlorid ist.
64. Amin-Polymer nach Anspruch 62, wobei die In-vivo-Bindungskapazität mindestens 75% größer als Colesevelamhydrochlorid ist.
65. Amin-Polymer nach Anspruch 62, wobei die In-vivo-Bindungskapazität mindestens 100% größer als Colesevelamhydrochlorid ist.
66. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 65, wobei die Bindungsaffinität für Gallensäuren mindestens etwa 0,46 mmol/g, gemessen mit einem In-vitro-Assay A, beträgt.
67. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 65, wobei die Bindungsaffinität für Gallensäuren mindestens etwa 0,55 mmol/g, gemessen mit einem In-vitro-Assay A, beträgt.
68. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 65, wobei die Bindungsaffinität für Gallensäuren mindestens etwa 0,60 mmol/g, gemessen mit einem In-vitro-Assay A, beträgt.

69. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 65, wobei die Bindungsaffinität für Gallensäuren mindestens etwa 0,65 mmol/g, gemessen mit einem In-vitro-Assay A, beträgt.
70. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 69 mit einer Bindungskapazität von mindestens 25% größer als Colesevelamhydrochlorid, gemessen mit einem In-vitro-Assay B.
71. Amin-Polymer nach Anspruch 70, wobei die In-vitro-Bindungskapazität mindestens 50% größer ist als Colesevelamhydrochlorid, gemessen mit einem In-vitro-Assay B.
72. Amin-Polymer nach Anspruch 70, wobei die In-vitro-Bindungskapazität mindestens 75% größer ist als Colesevelamhydrochlorid, gemessen mit einem In-vitro-Assay B.
73. Amin-Polymer nach Anspruch 70, wobei die In-vitro-Bindungskapazität mindestens 100% größer ist als Colesevelamhydrochlorid, gemessen mit einem In-vitro-Assay B.
74. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 73, wobei bei einer In-vivo-Messung durchschnittlich mindestens 11% primäre Gallensäuren im Stuhl vorhanden sind.
75. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 73, wobei bei einer In-vivo-Messung durchschnittlich mindestens 15% primäre Gallensäuren im Stuhl vorhanden sind.
76. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 75, wobei die Bindungskapazität für Gallensäuren mindestens etwa 2,22 mmol/g, gemessen mit dem Assay B.
77. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 76, wobei die Konzentration an gebundener Taurocholsäure größer als 1,5 mmol/g Polymer ist, und die Konzentration an ungebundener Taurocholsäure weniger als 1,0 mmol/g Polymer ist, wenn das Polymer in eine Pufferlösung gebracht wird, die eine Konzentration von 2,5 mM Taurocholsäure bei 37°C aufweist, und die Konzentration an gebundener Taurocholsäure größer als 5,0 mmol/g Polymer ist und die Konzentration an ungebundener Taurocholsäure größer als 4,0 mmol/g Polymer ist, wenn das Polymer in eine Pufferlösung gebracht wird, die eine Konzentration von 10 mM Taurocholsäure bei 37°C aufweist.
78. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 76, wobei die Konzentration an gebundenem Glycodeoxychololat größer als 1,0 mmol/g Polymer ist, und die Konzentration an ungebundenem Glycodeoxychololat kleiner als 0,1 mmol/g Polymer ist, wenn das Polymer in eine Pufferlösung gebracht wird, die eine Konzentration von 1,25 mM Glycodeoxychololat bei 37°C aufweist, und die Konzentration an gebundenem Glycodeoxychololat größer als 6,0 mmol/g Polymer ist und die Konzentration an ungebundenem Glycodeoxychololat größer als 2,0 mmol/g Polymer ist, wenn das Polymer in eine Pufferlösung gebracht wird, die eine Konzentration von 10 mM Glycodeoxychololat bei 37°C aufweist.
79. Amin-Polymer, das als Gallensäuresequestrieremittel brauchbar ist, wobei in einer Pufferlösung bei 37°C, die weniger als 2,6 mM Taurocholsäure enthält, das Amin-Polymer mehr der Säure als Sevelamer bindet und in einer Pufferlösung bei 37°C, die mehr als 5,0 mM Taurocholsäure enthält, das Amin-Polymer mehr Säure als Colesevelam bindet.
80. Amin-Polymer nach Anspruch 79 mit der Struktur nach einem der Ansprüche 1 bis 75.
81. Amin-Polymer nach Anspruch 80, wobei das Amin-Polymer von der Polymerisation eines Amin-Monomers und eines vernetzenden Monomers abgeleitet wird, wobei das Amin-Monomer N,N,N',N'-Tetrakis(3-aminopropyl)-1,12-diaminododecan umfasst und das vernetzende Monomer 1,3-Dichlorpropanol umfasst.
82. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 81 mit einem Quellverhältnis von etwa 1 bis etwa 10.
83. Amin-Polymer nach Anspruch 82 mit einem Quellverhältnis von etwa 2 bis etwa 6.
84. Amin-Polymer nach Anspruch 83 mit einem Quellverhältnis von etwa 2 bis etwa 4.
85. Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 84, wobei das Polymer ein Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von etwa 50 Mikron bis etwa 100 Mikron ist.

86. Amin-Polymer nach Anspruch 85, wobei das Teilchen ein Kügelchen ist.
87. Amin-Polymer nach Anspruch 86, wobei das Kügelchen ein im Wesentlichen sphärisches Kügelchen ist.
88. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend das Amin-Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 87 und einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff.
89. Verfahren zur Reduzierung des Serum-LDL-Cholesterins in einem tierischen Probanden, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge eines Amin-Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 87 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 88 an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf.
90. Verfahren zur Behandlung von Diabetes in einem tierischen Probanden, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge eines Amin-Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 87 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 88 an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf.
91. Verfahren zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit, nicht-alkoholischer Steatohepatitis, Pruritus, IBS-D oder idiopathischer Gallensäure-Malabsorption in einem tierischen Probanden, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge eines Amin-Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 87 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 88 an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf.
92. Verfahren zur Entfernung von Gallensalzen aus einem tierischen Probanden, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge eines Amin-Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 87 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 88 an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf.
93. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 92, ferner umfassend das Verabreichen eines Mittels zur Behandlung von Dyslipidämie an einen tierischen Probanden,.
94. Verfahren nach Anspruch 93, wobei das Mittel zur Behandlung von Dyslipidämie ein Hydroxymethyl-Glutaryl-Coenzym A(HMG CoA)-Reduktaseinhibitor, ein Fibrat, ein Cholesterinabsorptionsinhibitor, Niacin (d. h. Nicotinsäure oder Derivate davon), ein Phytosterol, ein intestinaler Lipaseinhibitor, ein intestinaler oder sekretierter Phospholipase A2-Inhibitor, Inhibitoren der Synthese oder der normalen Aktivität von Apo B100, Agonisten der Synthese oder der normalen Aktivität von ApoA, oder ein beliebiges Mittel, das die Cholesterinabsorption oder den Cholesterinstoffwechsel moduliert, oder eine Kombination davon an den tierischen Probanden.
95. Verfahren nach Anspruch 93 oder 94, wobei das Amin-Polymer und das Mittel zur Behandlung der Dyslipidämie oder die Kombination davon an den tierischen Probanden zur gleichen Zeit verabreicht wird.
96. Verfahren nach Anspruch 93 oder 94, wobei das Amin-Polymer und das Mittel zur Behandlung der Dyslipidämie oder die Kombination davon nacheinander an den tierischen Probanden verabreicht wird.
97. Verfahren nach einem der Ansprüche 94 bis 96, wobei das Mittel zur Behandlung der Dyslipidämie ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ist, wobei der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ein Statin umfasst, das aus der Gruppe bestehend aus Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin und einer Kombination davon ausgewählt ist.
98. Verfahren nach einem der Ansprüche 94 bis 96, wobei das Mittel zur Behandlung der Dyslipidämie ein Fibrat ist, wobei das Fibrat Benzafibrat, Ciprofibrat, Clofibrat, Gemfibrozil, Fenofibrat oder eine Kombination davon umfasst.
99. Verfahren nach einem der Ansprüche 94 bis 96, wobei das Mittel zur Behandlung der Dyslipidämie ein Cholesterinabsorptionsinhibitor ist, wobei der Cholesterinabsorptionsinhibitor Ezetimib umfasst.
100. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 99, wobei das mittlere Serum-LDL um mindestens 15% nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer täglichen Dosis, bei der der Proband keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen erfährt, reduziert wird.
101. Verfahren nach Anspruch 100, wobei das mittlere Serum-LDL um mindestens 20% nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer täglichen Dosis, bei der der Proband keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen erfährt, reduziert wird.

102. Verfahren nach Anspruch 100, wobei das mittlere Serum-LDL um mindestens 25% nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer täglichen Dosis, bei der der Proband keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen erfährt, reduziert wird.

103. Verfahren nach Anspruch 100, wobei das mittlere Serum-LDL um mindestens 30% nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer täglichen Dosis, bei der der Proband keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen erfährt, reduziert wird..

104. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 99, wobei das mittlere Serum-LDL um mindestens 15% nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer mit einer täglichen Dosis von 6,0 g/Tag reduziert wird.

105. Verfahren nach Anspruch 104, wobei das mittlere Serum-LDL um mindestens 20% nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer Dosis von 6,0 g/Tag oder weniger reduziert wird.

106. Verfahren nach Anspruch 104, wobei das mittlere Serum-LDL um mindestens 25% nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer Dosis von 6,0 g/Tag oder weniger reduziert wird.

107. Verfahren nach Anspruch 104, wobei das mittlere Serum-LDL um mindestens 30% nach 2, 4, 12, 26, 52 oder mehr Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer Dosis von 6,0 g/Tag oder weniger reduziert wird

108. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 107, wobei der tierische Proband an primärer Hyperlipidämie oder koronarer Herzerkrankung leidet.

109. Verfahren zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei einem tierischen Probanden, der an Diabetes mellitus Typ II leidet, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge eines Amin-Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 87 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 88 an einen tierischen Probanden.

110. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 109, ferner umfassend das Verabreichen eines Mittels zur Behandlung des Diabetes an den tierischen Probanden.

111. Verfahren nach Anspruch 110, wobei das Amin-Polymer, das Mittel zur Behandlung des Diabetes oder die Kombination davon zur gleichen Zeit an den tierischen Probanden verabreicht werden.

112. Verfahren nach Anspruch 107, wobei das Amin-Polymer, das Mittel zur Behandlung des Diabetes oder die Kombination davon nacheinander an den tierischen Probanden verabreicht werden.

113. Verfahren nach einem der Ansprüche 110 bis 112, wobei das Mittel zur Behandlung des Diabetes ein Sulfonylharnstoff, ein Biguanid, ein Glitazon, ein Thiazolidindion, ein Aktivator der Peroxisom-Proliferatoraktivierten Rezeptoren (PPAR), ein alpha-Glucosidaseinhibitor, ein Kaliumkanalantagonist, ein Aldose-Reduktaseinhibitor, ein Glucagonantagonist, ein Retinoid-X-Rezeptor (RXR)-Antagonist, ein Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)-Agonist, ein FXR-Antagonist, ein glucagonähnliches Peptid-1(GLP-1), ein GLP-1-Analogon, ein Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitor, Amylin, ein Amylinanalogon, ein SGLT2-Inhibitor, Insulin, ein Insulinsekretagogum, ein Schilddrüsenhormon, ein Schilddrüsenhormonanalogon oder eine Kombination davon ist.

114. Verfahren nach Anspruch 113, wobei das Mittel zur Behandlung des Diabetes ein Biguanid ist, wobei das Biguanidin Metformin, Buformin, Phenformin oder eine Kombination davon ist.

115. Verfahren nach Anspruch 113, wobei das Mittel zur Behandlung des Diabetes ein Thiazolidindion ist, wobei das Thiazolidindion Pioglitazon, Rivoglitazon, Rosiglitazon, Troglitazon oder eine Kombination davon ist.

116. Verfahren nach Anspruch 114, wobei das Mittel zur Behandlung des Diabetes ein Sulfonylharnstoff ist, wobei der Sulfonylharnstoff Acetohexamid, Chlorpropamid, Tolbutamid, Tolazamid, Glipizid, Gliclazid, Glibenclamid, Gliquidon, Glycipyramid, Glimepirid oder eine Kombination davon ist.

117. Verfahren nach Anspruch 113, wobei das Mittel zur Behandlung des Diabetes ein DPP-IV-Inhibitor ist, wobei der DPP-IV-Inhibitor Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin oder eine Kombination davon ist.

118. Verfahren nach Anspruch 113, wobei das Mittel zur Behandlung des Diabetes ein GLP-1-Analogon ist, wobei das GLP-1 Analogon Exenatid, Liraglutid, Albiglutide oder eine Kombination davon ist.

119. Verfahren nach einem der Ansprüche 109 bis 118, wobei das glykierte Hämoglobin (Hb_{A1c}) um mindestens 0,5% nach 18 Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer täglichen Dosis, bei der der Proband keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen erfährt, reduziert wird.

120. Verfahren nach einem der Ansprüche 109 bis 118, wobei der Nüchternblutzucker um mindestens 14 mg/dL (0,8 mmol/L) nach 18 Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer täglichen Dosis, bei der der Proband keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen erfährt, reduziert wird.

121. Verfahren nach einem der Ansprüche 109 bis 118, wobei das glykierte Hämoglobin (Hb_{A1c}) um mindestens 0,5% nach 18 Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer Dosis von 6,0 g/Tag oder weniger reduziert wird.

122. Verfahren nach einem der Ansprüche 109 bis 118, wobei der Nüchternblutzucker um mindestens 14 mg/dL (0,8 mmol/L) nach 18 Wochen der Behandlung mit dem Amin-Polymer bei einer Dosis von 6,0 g/Tag oder weniger reduziert wird.

123. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 122, wobei der tierische Proband ein Mensch ist.

124. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 123, wobei weniger als vier Einzeldosen des Amin-Polymer pro Tag verabreicht werden.

125. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 123, wobei weniger als drei Einzeldosen des Amin-Polymer pro Tag verabreicht werden.

126. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 123, wobei das Amin-Polymer einmal pro Tag verabreicht wird.

127. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 126, wobei das Amin-Polymer in Form einer Kautablette oder einer im Mund zerfallenden Tablette, einer Flüssigkeit, eines Pulvers, eines Pulvers, das in einem Beutel enthalten ist, einer Weichgelatine kapsel oder einer Hartgelatine kapsel verabreicht wird.

128. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 127, wobei eine tägliche Menge des Polymer, das einmal pro Tag oder zweimal pro Tag verabreicht wird, eine Gallensäure-Bindungskapazität von mindestens 75% der gleichen täglichen Menge des gleichen Polymer, das dreimal täglich verabreicht wird, aufweist.

129. Verfahren nach Anspruch 128, wobei eine tägliche Menge des Polymer, die einmal pro Tag oder zweimal pro Tag verabreicht wird, eine Gallensäure-Bindungskapazität von mindestens 85% der gleichen täglichen Menge des gleichen Polymer oder der gleichen Zusammensetzung, die dreimal pro Tag verabreicht wird, aufweist.

130. Verfahren nach Anspruch 128, wobei eine tägliche Menge des Polymer, die einmal pro Tag oder zweimal pro Tag verabreicht wird, eine Gallensäure-Bindungskapazität von mindestens 95% der gleichen täglichen Menge des gleichen Polymer oder der gleichen Zusammensetzung, die dreimal pro Tag verabreicht wird, aufweist.

131. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 130, wobei weniger als 25% der Probanden, die das Polymer einmal pro Tag oder zweimal pro Tag nehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale Nebenwirkungen erfahren.

132. Verfahren nach einem der Ansprüche 89 bis 131, wobei das Polymer oder die Zusammensetzung, das bzw. die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht wird, im Wesentlichen die gleiche Verträglichkeit aufweist, wie das gleiche Polymer oder die gleiche Zusammensetzung der gleichen täglichen Menge, die dreimal täglich verabreicht wird.

133. Verfahren nach einem der Ansprüche 128 bis 132, wobei die tägliche Menge mindestens 2 Gramm Polymer beträgt.

134. Verfahren nach Anspruch 133, wobei die tägliche Menge mindestens 4 g Polymer beträgt.

135. Verfahren nach Anspruch 133, wobei die tägliche Menge mindestens 6 Gramm Polymer beträgt.

136. Verfahren nach einem der Ansprüche 128 bis 135, wobei die Sediment-Fließspannung des Polymers weniger als 4000 Pa beträgt

137. Verfahren nach Anspruch 136, wobei die Sediment-Fließspannung des Polymers weniger als 3000 Pa beträgt.

138. Verfahren nach Anspruch 136, wobei die Sediment-Fließspannung des Polymers weniger als 2500 Pa beträgt.

139. Verfahren nach einem der Ansprüche 128 bis 138, wobei eine Masse der Polymerpartikel, die durch Hydratation und Sedimentation des Polymers gebildet wird, eine Viskosität von weniger als etwa 2.500.000 Pa·s aufweist, wobei die Viskosität bei einer Scherrate von $0,01 \text{ s}^{-1}$ gemessen wird.

140. Verfahren nach Anspruch 139, wobei die sedimentierte Masse der Teilchen eine Viskosität von weniger als 2.000.000 Pa·s aufweist.

141. Verfahren nach Anspruch 139, wobei die sedimentierte Masse der Teilchen eine Viskosität von weniger als 1.500.000 Pa·s aufweist.

142. Verfahren nach Anspruch 139, wobei die sedimentierte Masse der Teilchen eine Viskosität von weniger als 1.000.000 Pa·s aufweist.

143. Verfahren nach Anspruch 139, wobei die sedimentierte Masse der Teilchen eine Viskosität von weniger als 500.000 Pa·s aufweist.

144. Verfahren nach einem der Ansprüche 136 bis 143, wobei die Polymerteilchen in trockener Form einen Kompressibilitätsindex von weniger als etwa 30 aufweisen, wobei der Kompressibilitätsindex als $100 \cdot (TD - BD)/TD$ definiert ist, und TD bzw. BD die Schüttdichte bzw. die Klopfdichte sind.

145. Verfahren nach Anspruch 144, wobei der Kompressibilitätsindex weniger als etwa 25 beträgt.

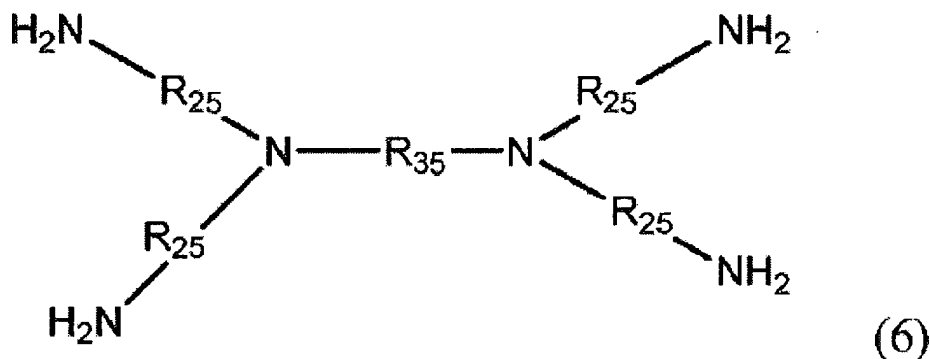
146. Verfahren nach Anspruch 144, wobei der Kompressibilitätsindex weniger als etwa 20 beträgt.

147. Verfahren nach Anspruch 144, wobei der Kompressibilitätsindex weniger als etwa 15 beträgt.

148. Verfahren nach Anspruch 144, wobei der Kompressibilitätsindex weniger als etwa 10 beträgt.

149. Verfahren zur Herstellung des Amin-Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 87, umfassend das Inkontaktbringen des Amin-Monomers mit dem vernetzenden Monomer.

150. Amin der Formel 6 mit der folgenden Struktur:



wobei R_{25} jeweils unabhängig voneinander C_2 - bis C_8 -Alkylen ist oder C_2 - bis C_8 -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch mindestens eine Amid-funktionelle Gruppe ersetzt sind, und R_{35} C_8 - bis C_{16} -Alkylen ist oder C_8 - bis C_{16} -Alkylen, wobei eine oder mehrere der $-CH_2$ -Gruppen der Alkylengruppe durch ein Amid, ein Carbonyl, einen Ether, einen Ester, ein Cycloalkyl, ein Aryl oder eine heterozyklische funktionelle Gruppe ersetzt sind.

151. Amin nach Anspruch 150, wobei R_{25} jeweils unabhängig voneinander C_3 - bis C_6 -Alkylen ist.

152. Amin nach Anspruch 150, wobei R_{25} jeweils Propylen ist.

153. Amin nach einem der Ansprüche 150 bis 152, wobei R_{35} C_{10} - bis C_{14} -Alkylen ist.

154. Amin nach Anspruch 153, wobei R_{35} Decylen ist.

155. Amin nach Anspruch 153, wobei R_{35} Dodecylen ist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1A

Bindungsisotherme für verschiedene gallensäurebindende Polymere:
1 mg/ml Polymer; TC start 0-20 mM

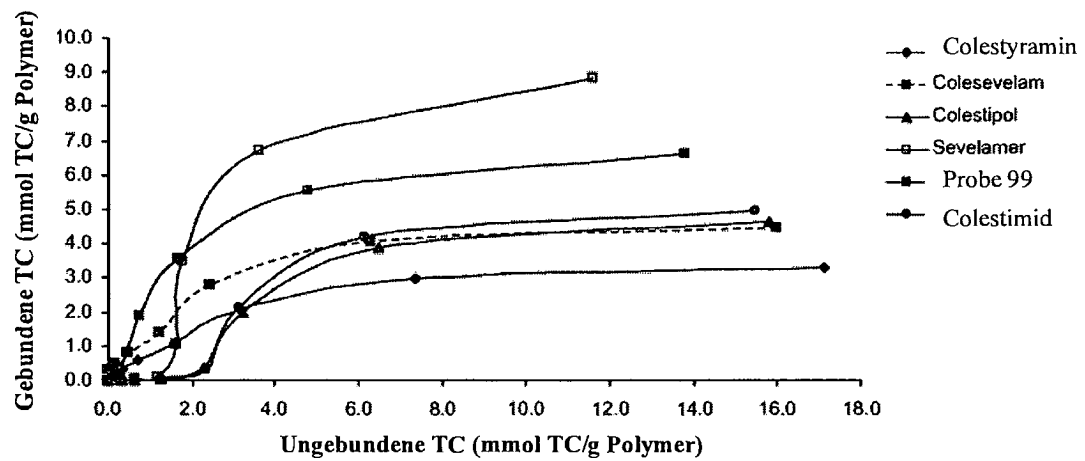


FIG. 1B

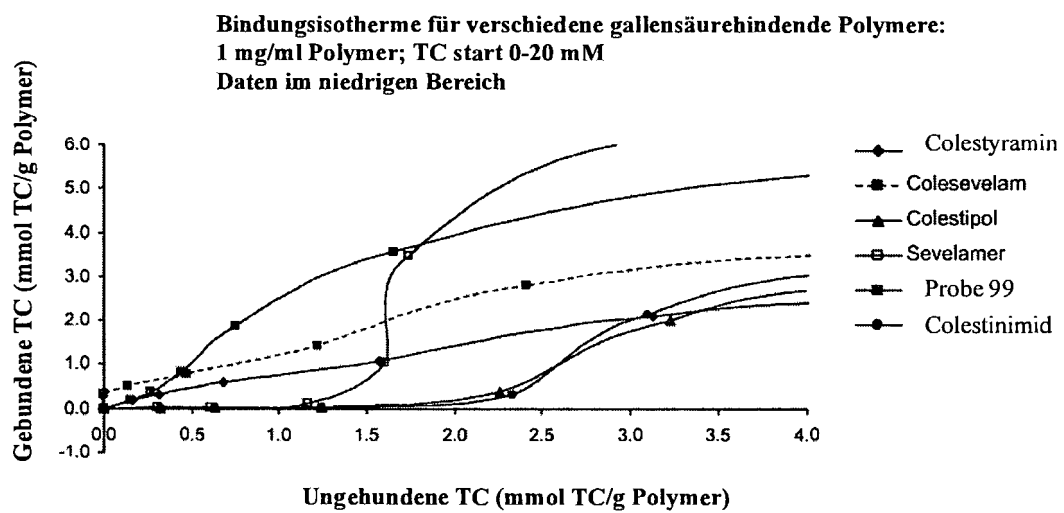


FIG. 2A

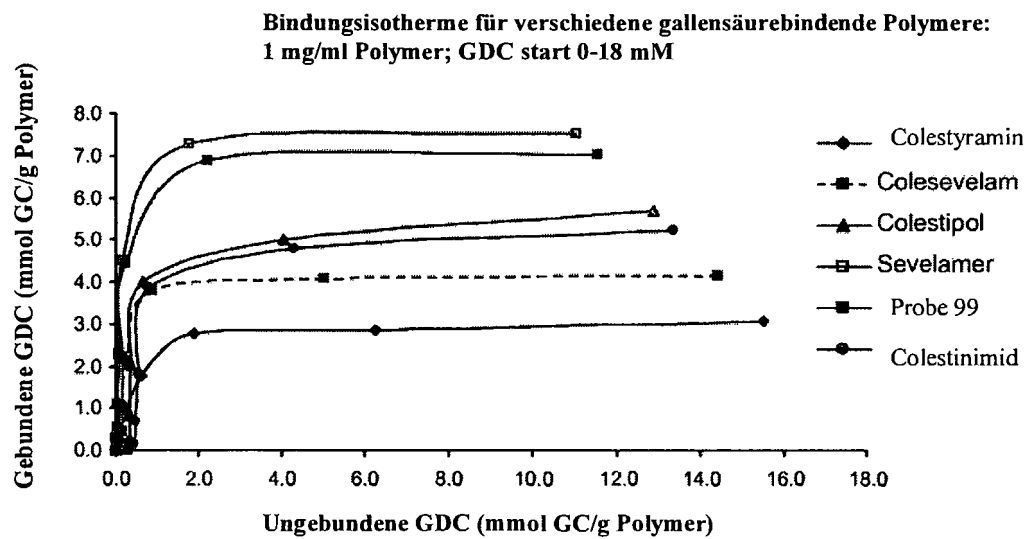


FIG. 2B

